



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

“Aislamiento y caracterización de Benzofenantridinas con potencial antihipertensivo a partir de *Bocconia arborea*”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIADA EN FARMACIA

PRESENTA:

PAULINA BATALLA ROLDÁN

DIRECTOR DE TESIS:

DR. SAMUEL ENOCH ESTRADA SOTO

ASESOR DE TESIS:

M. F. EMMANUEL GAONA TOVAR



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA
SECRETARIA DE DOCENCIA
JEFATURA DE LA LICENCIATURA

Fecha: 19 de noviembre de 2021
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de Notificación: Electrónica
Folio: FF/D/SD/JLF/0162/2021

DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **“Aislamiento y Caracterización de Benzofenantridinas con potencial antihipertensivo a partir de *Bocconia arborea*”** presentada por la pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. Paulina Batalla Roldán, (20171001974)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Jurado

Firma

Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez

Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa

Dr. Jorge Armando Moreno Escobar

Dr. César Millán Pacheco

Dra. Blanca Iris Colín Lozano



ATENTAMENTE
“POR UNA HUMANIDAD CULTA”

M.P.D. Reyna América Serrano López
Secretaria de Docencia

Cp Archivo
Cp. Bdm

Av. Universidad 1001 Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México.
C.P. 62210 Tel. 777 329 7000 Ext. 3365



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2021-11-19 16:03:52 | Firmante

10k1rNc4iJwe8tJd/7nBFIAel435LjvLzuPAWYwOk04YMPxgmYRqKiFDZuvhNKnuFhPh5BoGPD5QXI4b7E3EX6pJ1VsC3ocxMYIZ9yGqoG80Pcyz+7htqcgCY+dV/4I7czuHteE7tG89gsb1Edpc/V/U9hM9nm6be2ZxN9D9YqCVo6H+nZVldxepYq/ozqyGSxR511NvX9Y37RMS+dMm4dZtaDQMqZRlVn5DqpoUa/Lqk3Q+iacOJaXPyEprF/w3rZRfXFHJOcEwNJZ//AjLqwyN0/ExNFuISbYo+XFm1nOcufrmer8wl+WlgU4eZAXcrWAHj6VQgkawwZZal/AbQA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[R9DduqHMo](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/WqL0n9YQkJKR7yNPXpuZekL1vrnRLBuE>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

BLANCA IRIS COLÍN LOZANO | Fecha:2021-11-22 20:24:57 | Firmante

Jd71stgDRUm9UflwF7MnqPxzY9R99ZR4waZ7oqEQO9ILWf4rBhL13bqgRg3FYLVzu9MJooEWK1R9SojCGIxd4qYSgp9hApVH9uJk958DuY6xa/itGhdlodqbRMohsQNEcCPYYN b67+bV0NcMPArxcXJsSyMYr+tiG8np59L02BNZxTDXPJS7+u+EKBj7UnvJBsmCktikTU0FIdtwU7aUxp2xPSKEZlCuzS7Hbs6eCk2VDnEwmTQj+cXnVnt8NFtoLgPsmcty2SPQ6a xxfHV+ioYOTMb58iN2kZ74piMx72nOq4EclP3np2jk+U4je+j+6b1P6dHoKSc0PM27AwfA==

CESAR MILLAN PACHECO | Fecha:2021-11-23 10:17:44 | Firmante

aHNeakkvDwx+iokBFn/9dBR3ZDh+paimdEACPxNVxrBxXUWhnZwS/uWwYYdb6mkk617nQqQvvPMgn8NdsyYGH+8q15Bpio548OQLFSgibb/1crJwjO0tiz+wxLu53wepkWEwH zR9yBC7qG+XRwY6A11jK3udsJ0fkAnj4L01BBPU1dQdTFJRxR2GNTHLSwhLlc+hi4EWup8f13KqgZ3IUTSbmnXIMYld+w9Lm1k6Uqjz3s75lUDxX9U/3PhwmF9esWwySp6MIQrj O7o83lDoaps6TnxiE/27A+1VYjkBe2M8PeCu36n7JnudKvsuj+sosiM69PttdayD1QL4wYQA==

JUAN GABRIEL NAVARRETE VAZQUEZ | Fecha:2021-11-23 10:59:19 | Firmante

O9AeNaVv/Hw/NkUwjrteJs+RLdMC1vvrF+jKQc4FY+XkLdoaugxXF7k5NLcY7WZ+vR8o/EYFhWPM6XLOdhyEPFexkBo2dZONrIVUNP8dUL7aPkbt5CysIMffq4ILIsBUTuK40A pwo0FhlnzikZxQoQ1WR/b16sxDEpF6UlcNLAkhQy9tuFmw3QDJG17D80Gkoeext3BV2RjrrVJVsYs5wq8ZwHRP1KKXMRsemQluVh5bMPOovXwcWs6NArni984FuHplusA905 SPp2Fz36zztokDqa5hVaBuiiDviDfc008KBawNW8Oks3C7V0BI90R3ShYBxzcJ5tw13Kkcw==

ALEXANDRE TOSHIRRICO CARDOSO TAKETA | Fecha:2021-11-23 11:04:20 | Firmante

HE1p9JXqWOzUObL6X7vgfO+qY4S6AOuyOTLte1xq13ltxrtOSMN5W9c2pd6XuRo93WEdarSv4xunHCZ2TP8Stc19ZpJOf67GzLc8sizNQF3tA/7qhfuFzgztl564qft+7rHKT/lqYT ujMGhMzw/KPRh1NWxu4nhl4vTQvKRciMdUrLeBelZpLnMb7IAR8dwzZWfhw4IHxc7vHF9hQE Fekx1ntL3fsin4vP1WbWo0eb5m32GXy3luN/qHptzVBxnLtiVuBT6ve9FPZpmC glr3qdf5r9dXip8dIS1Ob9bgr7/PdtYonml/L1NGbjOTt7Z2zU7xwyyxWHDjT2Ms8w==

JORGE ARMANDO MORENO ESCOBAR | Fecha:2021-11-23 15:21:16 | Firmante

Lg1tNkdTCH6O05q0neNvsJVHmiu0ikvNqKYImkdybCHE2dOjUJxJrKXsbG4c7O2S1+0TPJZNSTXcXqSjww0hAk6voQTe7hvaKNFwZAEIAtPZvby7O8og5IgcP78TmWHP8hPL 0fLPf/rRVmy/H4yf1rtToRHumYbG6xjsqH5xWIVRPIl9gtx48Dz+CvqB3bZe+cWshQ2nlroEmzp8C47g+Ww7I6a88p1gRdY2uHUJlA9sxRXTDEi9Monj6yawz9un7sShEy1xVZEV6 USJgk/xVxGGbw5WS1+pHIZMdKJQtxzHURznfPo29jJnVpXSDH7X6sf2hBp+kvqF0Zllg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



IQWlvuRsi

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/9M1uPxGvInjZcFLhiFrey0fwosT1XKA>



AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme vida, salud, sabiduría y ponerme en el camino correcto.

A la Universidad Autónoma del Estado Morelos y a la Facultad de Farmacia por brindarme las instalaciones y herramientas para desarrollarme académica/profesionalmente y desempeñar con éxito mi proyecto.

A CONACyT por el apoyo otorgado para el proyecto de investigación para la educación en Ciencia Básica (19940), pudiendo realizar el presente trabajo, impulsando así, el desarrollo profesional en la ciencia y en la tecnología.

Al Dr. Samuel Enoch Estrada Soto por brindarme la oportunidad de pertenecer a su equipo de trabajo (Laboratorio 10 de Farmacognosia), por dirigir y orientar mi proyecto de investigación, por creer en mí, por la formación académica, por escuchar mis ideas y materializarlas, por los regaños cuando me reía y por las anécdotas sobre perritos que rescataba. Lo admiro demasiado, espero convertirme en un científico tan inteligente y productivo como usted.

Al M.F. Emmanuel Gaona Tovar por ser mi asesor de tesis, por cumplir con el compromiso que conlleva; por transmitirme todos sus amplios conocimientos en los estudios biodirigidos, en montar columnas, en purificar compuestos, en el manejo de quipos de laboratorio, y sobre todo en elucidar compuestos en tiempo récord; así como la paciencia y disposición para concluir con el objetivo fijado.

A los miembros del jurado asignado: Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez, Dr. Jorge Armando Moreno Escobar, Dr. César Millán Pacheco y Dra. Blanca Iris Colín Lozano, porque fueron mentores fundamentales durante mi estadía académica en la licenciatura, porque los admiro profesionalmente e hicieron que me enamorara aún más por la ciencia. Y al Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa, no menos importante, por todas sus aportaciones, comentarios y conocimientos sumamente valiosos otorgados, que sin duda fueron clave para mi proyecto.

A Abraham Gutiérrez y Carlos Martínez del Laboratorio 5, gracias por ayudarme a realizar y monitorear el proceso de purificación de los compuestos obtenidos por medio del punto de fusión, así como las buenas pláticas y el café mientras esperaba que las muestras fundieran.

A todos los integrantes y ahora mis compañeros de laboratorio, desde los doctores hasta los que van ingresando, gracias por el apoyo y conocimientos impartidos. Un agradecimiento especial a mi grupo de trabajo: Emmanuel Gaona,

Hugo Marquina, Marlene Miuler, Armando Ramírez, Omara Mota y Erandi Ortiz. Gracias por todo el tiempo compartido, porque las largas jornadas en el laboratorio eran divertidísimas con ustedes, porque no había momento incómodo en silencio; por compartir desayunos, almuerzos y comidas hasta no poder más de lo llenos que quedábamos; por ser siempre tan buenas personas conmigo, por resolverme dudas o explicarme temas, no saben cuánto aprendí de ustedes, son brillantes y sé que les esperan grandes cosas.

A mis amigos de universidad: Julia Solano, Omara Mota, Nereida Orozco, Montserrat Juárez, Zeltzin Peña, Diego Sánchez, Charlie García, Francisco Mondragón, Juan Mundo y Efraín Uribe; gracias por ser mi soporte durante la carrera, por ayudarme en momentos difíciles y por compartirme su inteligencia. Una mención especial a Víctor Bernabe y a mi panda, Kenia Trovamala, que a pesar de que no concluyeron esta etapa conmigo, fueron y serán muy importantes en el recorrido y siempre les voy a tener un cariño muy grande.

A mis amigos de prepa y sus familias, que siguieron mi recorrido y siguen en mi camino, gracias por volverse un vínculo tan grande e importante, gracias por todo el tiempo compartido, las clases, los recesos en las canchas de vóley, las fiestas, las reuniones, las cenas de navidad y tantos bonitos momentos. Gracias por contestar mis llamadas y responder mis mensajes cuando más los necesitaba, porque a pesar de la distancia sé que los tengo cerca y todo el cariño es recíproco. Gracias porque se volvieron mi segunda familia. A Janine Pérez, por ser mi amiga de toda la vida y por no dejarme sola en ningún instante.

A mi familia: Mamá, hermano, abuelitos, tías (Luz, Evelia, Gris), primos (Nayeli, Fabi, Edgar), sobrino (Ernesto), tía y madrina Lilia, los que viven en CdMx (toda la familia por parte de mi abuelita) y mascotas (Coty, Daisy, Güera, Pelusa †, Bruni †, Paco †) por ser mi mayor soporte y mi motivo para seguir superándome, gracias por nunca dudar de mí, por siempre alentarme a ser mejor persona, por apoyar mis decisiones, por inculcarme valores, por trasmitirme siempre hacer el bien a todos por igual, nunca hacer menos a nadie y siempre tener muy en claro que la familia es lo más valioso que puedo tener. Me siento muy orgullosa y feliz de formar parte de usted, la mejor familia que pude desear.

A Abimael Quintana Paredes, mi Abi, por llegar sin esperarlo a la mitad de este recorrido y continuar en él. Gracias por todo el amor que me das, por escucharme, por protegerme y cuidarme, por darme tantas enseñanzas, que tal vez no te des cuenta, pero tienes una gran repercusión en mí, te admiro y te veo como un ejemplo a seguir porque siempre me demuestras que no importa la adversidad

cuando existen ganas de salir adelante, de superarse. Eres muy capaz, muy inteligente y extremadamente talentoso, que no tengo duda que vas a llegar tan alto como te lo sigas proponiendo, gracias por darme fuerza y ser mi fuerza.

DEDICATORIAS

Desde el corazón, con todo mi amor y respeto, dedico esta tesis a:

Mi familia

“Específicamente a mi abuelita, Dolores Vázquez, la persona más importante en mi vida y el ser más noble que habita el universo. Gracias por cuidar de mí desde pequeña, por no permitir que me faltara un hogar, comida y amor. Me tendrás incondicionalmente para protegerte y cuando quieras contar alguna historia, siempre estaré para escucharte. En honor a ti, que estás diagnosticada con HTA”.

“A mi abuelito, Leonardo Roldán, por ser la mejor figura paterna. Gracias por siempre estar para mí, por asistir a los festivales del día del padre desde que iba al kínder, por nunca dejarme sola. Gracias por compartir bromas y risas en cada comida, sin duda son los momentos que más atesoro y por los que espero los fines de semana. Toda mi admiración, respeto y cariño hacia ti, no descansaré hasta que te sientas muy orgulloso de mí”.

“A mi mamá, Alma Rosa Roldán Vázquez, porque si existe una persona que no me ha dejado caer jamás, eres tú. Gracias por siempre poner a mi hermano y a mí primero ante todo, porque nada me ha faltado en la vida gracias a ti, a tu trabajo, a tu dedicación, a tu empeño y a la gran mujer que siempre has sido, te admiro enormemente. Este logro es para ti. Deseo de todo corazón llegar a ser la mitad de todo lo que tú eres.

“A mi tío Arturo García, porque lo que más esperaba en el año, era que llegara la navidad para poder verte, para disfrutar las fiestas decembrinas en tu compañía. Desde que tengo memoria te he visto como mi mayor inspiración, mi modelo de persona a seguir; tan trabajador y exitoso, pero siempre con la humildad que te caracteriza, siendo un hombre cariñoso y dispuesto a dar todo por su familia. Sin duda el mundo debería estar lleno de la clase de persona que eres tú”.

“En memoria de Victoria Gutiérrez Bahena, el angelito más especial. Recuerdo siempre tu carita y tu sonrisa, sigues muy presente, tanto como en el viaje a Cancún. Gracias por ser mi imagen de fuerza y valentía. Todo el cariño siempre para ti.

ÍNDICE GENERAL

- V. ÍNDICE
- VIII. ÍNDICE DE FIGURAS
- IX. ÍNDICE DE TABLAS
- XI. ÍNDICE DE ESPECTROS Y CROMATOGRAMAS
- XII. LISTA DE ABREVIATURAS

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL	VI
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES	3
1. MEDICINA TRADICIONAL (USO DE PLANTAS MEDICINALES)	3
2. MEDICINA TRADICIONAL EN MÉXICO	4
3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	6
3.1. FACTORES DE RIESGO PARA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	9
3.2. COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	9
3.3. TRATAMIENTO PARA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	11
4. SISTEMA CARDIOVASCULAR	13
4.1. ESTRUCTURA DE LOS VASOS SANGUÍNEOS (ARTERIAS)	13
5. MÚSCULO LISO VASCULAR	15
5.1. CONTRACCIÓN Y RELAJACIÓN DEL MÚSCULO LISO VASCULAR	15
6. <i>BOCCONIA ARBOREA</i> (DATOS TAXONÓMICOS)	18
6.1. DESCRIPCIÓN DE LA PLANTA	18
6.2. HISTORIA Y NOMBRES COMUNES	18
6.3. ORIGEN Y DISTRIBUCIÓN	20
6.4. USOS EN LA MEDICINA TRADICIONAL	20
6.5. COMPOSICIÓN FITOQUÍMICA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA	21

6.6. EFECTO RELAJANTE DE LOS EXTRACTOS ORGÁNICOS DE CORTEZA Y HOJAS	23
7. ESTUDIO FITOQUÍMICO BIODIRIGIDO	24
JUSTIFICACIÓN	25
HIPÓTESIS	26
OBJETIVOS	27
GENERAL	27
ESPECÍFICOS	27
PARTE EXPERIMENTAL	28
MATERIALES Y REACTIVOS	28
RECOLECCIÓN DEL MATERIAL VEGETAL	28
OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS	28
FRACCIONAMIENTO PRIMARIO BIODIRIGIDO DEL EDBac	28
FRACCIONAMIENTO SECUNDARIO POR CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA ABIERTA DEL EDBac	29
PURIFICACIÓN DE LOS PRECIPITADOS OBTENIDOS	29
ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS AISLADOS	30
EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE LAS FRACCIONES Y DE LOS COMPUESTOS PUROS	30
ANIMALES	30
OBTENCIÓN DE LA AORTA DE RATA	30
SISTEMA DE DETERMINACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE, REGISTRO DE DATOS	31
EVALUACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE	31
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
DETERMINACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE DE LAS FRACCIONES FINALES DEL FRACCIONAMIENTO PRIMARIO DEL EDBAC	35
FRACCIONAMIENTO FITOQUÍMICO POR CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA ABIERTA DE LA FRACCIÓN F4 DEL EDBAC	37
PURIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS	37
AISLAMIENTO DE OXISANGUINARINA	39

AISLAMIENTO DE OXIQUELERITRINA	40
ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE OXISANGUINARINA	41
ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE OXIQUELERITRINA	47
DETERMINACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE DE LOS COMPUESTOS PUROS OBTENIDOS DEL FRACCIONAMIENTO SECUNDARIO DEL EDBAC	56
CONCLUSIONES	58
PERSPECTIVAS	59
REFERENCIAS	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Porcentaje de la población de 20 años y más con diagnóstico médico previo de hipertensión, por sexo. Comparativa de 2012 y 2018. Tomado de (ENSANUT, 2018).	7
Figura 2. Previsión de la evolución de la mortalidad por las principales enfermedades no transmisibles y las enfermedades transmisibles entre 2008 y 2030. Tomado de (The Global Burden of Disease: 2004 update, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008).	8
Figura 3. Capas que conforman la estructura de las arterias. Creado con BioRender.com	14
Figura 4. Contracción del músculo liso vascular. Creado con BioRender.com	16
Figura 5. <i>Bocconiar. arborea</i> . Fotografía tomada por el Dr. Samuel Enoch Estrada Soto en el poblado de Santa María Ahuacatlán, Cuernavaca, Morelos, enero 2021.	18
Figura 6. Estructura base de alcaloides de tipo Benzofenantridina. Creado con Fisher Scientific.	22
Figura 7. Esquema general de la disección y obtención de aorta de rata. Creado con BioRender.com	31
Figura 8. Esquema general de la evaluación del efecto relajante en aorta aislada de rata.	32
Figura 9. Estructuras químicas de los compuestos puros obtenidos del fraccionamiento primario del EDBac. Creado con Fisher Scientific.	34
Figura 10. Evaluación del efecto vasorrelajante de las fracciones finales del fraccionamiento primario del EDBac sobre anillos de aorta aislada de rata en presencia y ausencia de endotelio.....	36
Figura 12. Cromatografía en capa fina del compuesto Oxisanguinarina. Se observan bandas color negro tenue en onda corta (254 nm) y bandas color azul brillante en onda larga (365 nm). Las placas se corrieron en fase móvil Hexano:Acetato de etilo:MeOH (48:48:4).....	39
Figura 11. Compuesto Oxisanguinarina después del proceso de purificación. Se observa un color grisáceo.	39
Figura 13. Cromatografía en capa fina del compuesto Oxiqueleritrina. Se observan bandas color negro intenso en onda corta (254 nm) y bandas casi imperceptibles en onda larga (365 nm). Las placas se corrieron en fase móvil Hexano:Acetato de etilo:MeOH (48:48:4).....	40

Figura 14. Compuesto Oxiqueleritrina después del proceso de purificación. Se observa un color blanco-anaranjado.	40
Figura 15. Protones determinados en Oxisanguinarina, a través de la RMN de ^1H	42
Figura 16. Carbonos determinados en Oxisanguinarina, a través de la RMN de ^{13}C	43
Figura 17. Interacciones observadas (^1H - ^1H) en Oxisanguinarina, a través del espectro COSY.....	44
Figura 18. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en Oxisanguinarina, a través del espectro HSQC.....	45
Figura 19. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en Oxisanguinarina, a través del espectro HMBC.....	47
Figura 20. Protones determinados en Oxiqueleritrina, a través de la RMN de ^1H ...	49
Figura 21. Carbonos determinados en Oxiqueleritrina, a través de la RMN de ^{13}C .	50
Figura 22. Interacciones observadas (^1H - ^1H) en Oxiqueleritrina, a través del espectro COSY.....	51
Figura 23. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en Oxiqueleritrina, a través del espectro HSQC.....	52
Figura 24. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en Oxiqueleritrina, a través del espectro HMBC.....	53
Figura 25. Representación general de los compuestos obtenidos a partir del EDBa de los dos fraccionamientos (primario y secundario) y de las fracciones que provienen:.....	54
Figura 26. Evaluación del efecto relajante de los compuestos puros (Angolina, Dihidrosanguinarina, Bocconarborina A, Oxisanguinarina y Oxiqueleritrina) sobre anillos de aorta aislados de rata, en presencia y ausencia de endotelio.	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación del tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial y sus posibles efectos secundarios. Tomado de (American Heart Association, 2017).	12
Tabla 2. Clasificación de los nombres comunes de <i>B. arborea</i> de acuerdo a la región. Tomado y modificado de (Galería Herbolaria de México y el mundo. Dr. Mario Rojas Alba, 2014).	19
Tabla 3. Fracciones finales obtenidas del fraccionamiento primario en columna abierta del EDBac.....	33
Tabla 4. Compuestos obtenidos por precipitación espontánea del fraccionamiento primario en columna abierta del EDBac.	35
Tabla 5. Fracciones finales del Fraccionamiento secundario de la (F IV) del EDBac.	37
Tabla 6. Fracciones de donde provienen los compuestos puros, peso de los compuestos puros y rendimientos del fraccionamiento secundario de la F4 del EDBac.	38
Tabla 7. Desplazamientos químicos obtenidos de RMN de ^1H 600 MHz de Oxisanguinarina.	41
Tabla 8. Desplazamientos químicos obtenidos de RMN de ^{13}C 150 MHz de Oxisanguinarina.	43
Tabla 9. Interacciones observadas (^1H - ^1H) en el espectro COSY.	44
Tabla 10. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en el espectro HSQC.....	45
Tabla 11. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en el espectro HMBC.	46
Tabla 12. Desplazamientos químicos obtenidos de RMN de ^1H 600 MHz de Oxiqueleritrina.	48
Tabla 13. Desplazamientos químicos obtenidos de RMN de ^{13}C 150 MHz de Oxiqueleritrina.	50
Tabla 14. Interacciones observadas (^1H - ^1H) en el espectro COSY.....	51
Tabla 15. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en el espectro HSQC.....	52
Tabla 16. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en el espectro HMBC.	53
Tabla 17. Señales correspondientes a los grupos metilo, metileno y metino presentes en Oxiqueleritrina, observadas a través del espectro DEPT.....	54

ÍNDICE DE ESPECTROS Y CROMATOGRAMAS

Espectro 1. RMN ^1H 600 MHz de Oxisanguinarina.....	66
Espectro 2. RMN ^{13}C 600 MHz de Oxisanguinarina.....	67
Espectro 3. RMN COSY ^1H 600 MHz de Oxisanguinarina.....	68
Espectro 4. RMN HSQC ^{13}C - ^1H 600 MHz de Oxisanguinarina.....	69
Espectro 5. RMN HMBC ^{13}C - ^1H 600 MHz de Oxisanguinarina.....	70
Espectro 6. RMN ^1H 600 MHz de Oxiqueleritrina.....	71
Espectro 7. RMN ^{13}C 600 MHz de Oxiqueleritrina.....	72
Espectro 8. RMN COSY ^1H 600 MHz de Oxiqueleritrina.....	73
Espectro 9. RMN HSQC ^{13}C - ^1H 600 MHz de Oxiqueleritrina.....	74
Espectro 10. RMN HMBC ^{13}C - ^1H 600 MHz de Oxiqueleritrina.....	75

ABREVIATURAS

[Ca ²⁺]	Concentración del Ion Calcio
[μM]	Concentración micromolar
[μg]	Concentración microgramos
ACV	Accidente cerebrovascular
<i>B. arborea</i>	<i>Bocconia arborea</i>
CaCl ₂	Cloruro de calcio
Ca ²⁺	Ion calcio
CCF	Cromatografía en capa fina
CCR	Curva Concentración Respuesta
CEIB	Centro de Investigación en Biotecnología
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
CO ₂	Dióxido de carbono
DAG	Diacilglicerol
ECA	Enzima convertidora de Angiotensina
EDBac	Extracto Diclorometánico de <i>Bocconia arborea</i> de corteza
EDTA	Ácido Etilendiaminotetraacético
ENSANT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
Hex	Hexano
HTA	Hipertensión Arterial
IMN	Instituto Médico Nacional
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública
IP3	Trifosfato de Inositol
KCl	Cloruro de potasio
KH ₂ PO ₄	Fosfato de potasio
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MeOH	Metanol
MgSO ₄	Sulfato de Magnesio
MLCK	Cinasa de la Cadena Ligera de Miosina
mmHg	Milímetros de mercurio
NA	Noradrenalina
NaCl	Cloruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud

O₂	Oxígeno
PI(4,5)P₂	Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato
PKC	Proteína Kinasa C
PLC	Fosfolipasa C
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SMHN	Sociedad Mexicana de Historia Natural
SSA	Secretaría de Salud
UAEM	Universidad Autónoma del Estado de Morelos
UNAM	Universidad Autónoma Nacional de México

RESUMEN

El uso de la medicina tradicional para el tratamiento de diversas enfermedades aún se encuentra vigente. Dentro de los fines medicinales de las plantas se encuentran: aliviar dolencias y curar enfermedades, sobre todo las que se presentan con mayor incidencia como son las enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas la Hipertensión arterial (HTA). Los estudios fitoquímicos biodirigidos son de los métodos más empleados para la búsqueda de moléculas bioactivas con potencial terapéutico, se fundamenta en monitorear la actividad biológica de extractos y fracciones hasta encontrar a los compuestos responsables de la actividad. Estudios previos realizaron un fraccionamiento primario del extracto diclorometánico de la corteza de *Bocconia arborea* (EDBac), resultando 7 fracciones finales y caracterizando tres compuestos puros: Dihidrosanguinarina, Bocconarborina A y Angolina. En este proyecto, se evaluaron las 7 fracciones del fraccionamiento primario en el modelo *ex vivo* de aorta aislada de rata precontraídos con NA [1 μ M]; se eligió la F4 para continuar con el estudio fitoquímico biodirigido al ser una de las más activas y con mayor rendimiento, a través de un fraccionamiento secundario por columna abierta, con el objetivo de descubrir moléculas nuevas o conocidas con potencial antihipertensivo. Se obtuvieron 9 fracciones finales, en las fracciones F4-2 y F4-3 y de las F4-5 y F4-6 precipitaron de manera espontánea compuestos cristalinos de diferentes tonalidades, los cuales fueron purificados a través de dos métodos: precipitación selectiva y decantación. Los precipitados puros seleccionados se elucidaron utilizando técnicas espectroscópicas como Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , caracterizándose dos compuestos de tipo Benzofenantridinas: Oxisanguinarina y Oxiqueleritrina, respectivamente. Se determinó el efecto vasorrelajante de todos los compuestos puros aislados del EDBac (Dihidrosanguinarina, Bocconarborina A, Angolina, Oxisanguinarina y Oxiqueleritrina) empleando nuevamente el modelo *ex vivo* y se construyeron curvas de concentración-respuesta. El compuesto puro que presentó mayor actividad fue Angolina, con más del 60% de efecto relajante en presencia de endotelio, en comparación con los demás compuestos que presentaron valores por debajo del 20%. Por lo tanto, el efecto vasorelajante está relacionado con la estructura química de las Benzofenantridinas, ya que este tipo de compuestos comparten la estructura general que es la unión de cuatro anillos aromáticos (A, B, C, D) y el átomo de nitrógeno en la posición 5. Sin embargo, se pueden tener diversas combinaciones de sustituyentes en las posiciones 2, 3, 7, 8, 9, 10 y 12. Las Benzofenantridinas que contienen grupos metoxilos en los anillos C y D, como la Angolina, conservan el efecto vasorrelajante (como el que muestra el extracto).

INTRODUCCIÓN

El uso de la medicina tradicional, también denominada medicina alternativa o complementaria, sigue siendo una práctica vigente. Se estima que el 80% de la población mundial depende de remedios tradicionales a base de hierbas y plantas y que aproximadamente 35,000 especies vegetales presentan potencial para uso medicinal (**Annan y Houghton, 2008**).

La gran diversidad vegetal y riqueza cultural de México han favorecido los usos medicinales de las plantas desde la época prehispánica. Entre los fines medicinales de las plantas se encuentran aliviar dolencias y curar enfermedades, especialmente aquellas que se presentan en mayor proporción como las enfermedades crónico degenerativas, entre ellas la hipertensión arterial (HTA); trastorno en el que aumenta la presión con la que el corazón bombea sangre hacia las arterias para que circule por todo el cuerpo (**IMSS, 2015**), es decir, los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. Los valores de la tensión arterial normal en adultos son de 120 mmHg (tensión sistólica) y de 80 mm Hg (tensión diastólica). Cuando la tensión sistólica es igual o superior a 140 mm Hg y/o la tensión diastólica es igual o superior a 90 mm Hg, la tensión arterial se considera alta (**OMS, 2015**).

Los estudios fitoquímicos biodirigidos son uno de los métodos más empleados para la búsqueda de moléculas bioactivas con potencial terapéutico, y se fundamenta en monitorear la actividad biológica de extractos y fracciones hasta encontrar a los compuestos responsables de la actividad (**Carranza, 2015**). En este contexto, en el presente proyecto, se decidió estudiar el extracto diclorometánico obtenido de *Bocconia arborea* (*B. arborea*), el cual mostró actividad vasorrelajante significativa en un estudio previo (**Gaona-Tovar, 2020**), esto con el objetivo de descubrir moléculas nuevas o conocidas con potencial antihipertensivo.

ANTECEDENTES

1. MEDICINA TRADICIONAL (USO DE PLANTAS MEDICINALES)

Desde la antigüedad, el hombre ha utilizado los recursos naturales para satisfacer sus necesidades esenciales, y una de ellas es la recuperación y el mantenimiento de la salud; por lo que la medicina tradicional ha estado presente en todas las culturas del mundo por miles de años. Definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la medicina tradicional es la suma total de conocimientos, habilidades y prácticas basados en las teorías, creencias y experiencias indígenas de distintas culturas, ya sean explicables o no, utilizados para mantener la salud, así como para prevenir, diagnosticar, mejorar o tratar enfermedades físicas y/o mentales (OMS, 2020). El uso de plantas medicinales ha logrado el objetivo de curar enfermedades y dolencias de nuestros antepasados de manera instintiva y posteriormente con conocimientos, tanto en plantas como en la anatomía del ser humano. De acuerdo a la OMS, una planta medicinal es aquella que contiene en una o más partes sustancias que pueden usarse con fines terapéuticos o preventivos o como precursores para la semisíntesis de productos químico-farmacéuticos (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2016).

Definir el origen exacto de la medicina tradicional y el uso de las plantas medicinales puede resultar complicado. Sin embargo, en la literatura destacan algunas culturas y documentos que marcaron un momento tan importante y que ahora podemos considerar como precedentes; una de esas culturas es la egipcia, donde encontramos el papiro de Ebers (1500 a.C.), que hace mención a las plantas medicinales y el papiro de Kahun (1900 a.C.), que describe los remedios relacionados con las enfermedades femeninas y de asistencia al parto (Ledermann, 2016). Otra cultura de gran relevancia, es la cultura china y su libro amarillo de medicina interna del Emperador, en donde queda reflejada la aplicación de las plantas medicinales y que data aproximadamente de unos 3000 años de antigüedad y, que, al día de hoy, sigue siendo de consulta en la medicina tradicional china. Otro referente importante es el Ayuveda, que consiste en un sistema médico holístico basado en la utilización de plantas y que proviene de la cultura india. En la cultura griega, destacan dos figuras importantes de este período: Dioscórides, el médico responsable de publicar el primer libro completo sobre plantas medicinales, que recogía los efectos y tipos de plantas utilizadas con estos fines. En este trabajo, se verificó que algunas de las recetas propuestas ya se encontraban en el papiro de Ebers, con las mismas indicaciones. Y el segundo personaje es **Hipócrates, considerado el padre de la medicina**, quien

basaba su tratamiento en el hecho de que todos los alimentos tienen propiedades y reaccionan con el organismo (**Carranza, 2015**).

En la Edad Media, en el siglo IV, el herbario Apuleius, que contenía datos de Plinio y de Dioscórides, fue escrito para convertirse en el herbario más utilizado en Europa Central, con recetas de más de cien plantas medicinales. Durante el Renacimiento y con la llegada de la imprenta, se desarrollaron textos relacionados con las plantas medicinales (**Espores, la veu del Botànic, 2014**). En este tiempo también existió un gran incremento en el estudio y tratamiento con plantas medicinales, "la época dorada de los herbarios". Otro representante de esta época fue Paracelso, el reconocido médico-alquimista suizo, que propugnó una forma herbal simple basada en sus observaciones y experimentos en el campo de la medicina popular. Posteriormente, se desarrolló la botánica experimental y el estudio de la fisiología vegetal. Desde entonces, la botánica avanzó enormemente y permitió el mayor uso de vegetales con acción terapéutica. Fue entonces, en el siglo XX, que surgió la Fitoterapia, denominación introducida por Leclere, designándola como la rama de la medicina que utiliza a las plantas como medicamentos (**Carranza, 2015**).

En la actualidad, la medicina tradicional o el uso de las plantas medicinales se han llegado a considerar parte integrante de la medicina convencional. Esto porque en muchas culturas y regiones del mundo, las personas siguen optando por la utilización de los recursos naturales para tratar y curar las enfermedades, ya que es un conocimiento que se sigue transmitiendo de generación en generación y en ocasiones, porque es el único recurso con el que cuentan por su ubicación geográfica. Debido a la relevancia del tema, muchas instituciones educativas han optado por incluir en sus planes de estudio materias relacionadas con el uso de las plantas medicinales, especialmente las regionales; además de mirar esta práctica como una oportunidad para la búsqueda y obtención de fármacos.

2. MEDICINA TRADICIONAL EN MÉXICO

Antes de la llegada de los conquistadores a lo que hoy conocemos como nuestro país, existía una enorme abundancia en medicina tradicional que era practicada por muchos grupos indígenas (**Cosme, 2008**). Los indígenas poseían un amplio conocimiento acerca de las plantas medicinales, así como de la anatomía del cuerpo humano, lo que les permitió curar con certeza muchas de las enfermedades que se presentaban.

La medicina prehispánica, como la medicina primitiva europea, estuvo estrechamente asociada con la religión y la magia. Las enfermedades eran

causadas por un equilibrio en el cuerpo, que procede de la dualidad de los elementos vitales; Según conceptos específicos de la estructura del mundo y el origen de la vida, la enfermedad se concebía como resultado de las acciones de los seres que vivían en el "cielo" y en el "inframundo", quienes, a través de los elementos terrestres como el viento, el agua, el sol, entre otros, provocaban un desequilibrio en el cuerpo del hombre. En esta visión, la medicina tiene como objetivo ayudar al enfermo a restablecer el equilibrio perdido y las plantas medicinales eran los agentes más utilizados para lograr el efecto deseado (**Zepeda, 2008**).

Cuando los españoles llegaron a conquistar el territorio mexicano, quedaron admirados de los conocimientos y habilidades que tenían los indígenas sobre la curación de las enfermedades basadas en la casualidad natural y divina. Sin embargo, los colonizadores veían este tipo de concepción como un obstáculo para la evangelización, siendo las concepciones mágicas y relacionadas con dioses la preocupación principal para los frailes evangelizadores. Por lo que, la sociedad mexicana experimentó una gigantesca transformación cultural y como resultado cambios políticos, sociales, económicos y religiosos que llevaron a una pérdida repentina del conocimiento y de los responsables del mismo. Al mismo tiempo, debido al interés por el conocimiento de los nativos, los europeos comenzaron a adquirir conocimientos importantes de la antigua cultura indígena, especialmente de las plantas medicinales, ya que en ese tiempo, en Europa, la medicina estaba basada también en plantas medicinales (**Cosme, 2008**).

La medicina española introdujo nuevas formas de curación y la incorporación de otras plantas medicinales como manzanilla, romero y sábila, entre muchas más, que hasta nuestros días siguen siendo utilizadas. A partir de este mestizaje, se estableció una relación entre la medicina indígena y la occidental, que solo reconocía el uso empírico de los recursos naturales utilizados para la curación, mientras que la concepción de rituales indígenas en torno a ellas se intentó erradicar (**Jiménez, 2017**).

A mediados del siglo XVI y, con la ayuda de indígenas, se establecieron las obras creadas en literatura médica novohispana en México, entre éstas: Manuscrito De la Cruz-Badiano (*Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis*), escrito por Martín de la Cruz en el año 1522 y traducido al latín por Juan Badiano; *Códice Florentino* conocido como *Historia General de las Cosas de la Nueva España*, escrito por Fray Bernardino de Sahagún en el año 1793 y la *Historia Natural de la Nueva España* de Francisco Hernández, publicado por la Universidad Autónoma Nacional de México (UNAM) en el año 1959. Las tres obras describen los conocimientos sobre la

medicina indígena, así como la cultura prehispánica, la historia y las condiciones políticas de los nuevos territorios. Juntas, proporcionan una visión cultural española sobre la atención médica indígena de algunas regiones de México. Con la contribución de la flora europea y general del oriente, la medicina tradicional mexicana se enriqueció y adaptó a lo existente. Con el tiempo, se empezó a minimizar el conflicto cultural entre la religión prehispánica y el catolicismo, de tal manera que la población indígena combinó algunos de sus rituales con la liturgia cristiana e incorporó nuevas plantas a su herbolaria tradicional, convirtiéndolas en costumbres muy arraigadas de la población del nuevo mundo siglos después (**Zepeda and White., 2007**).

En México se han realizado numerosos intentos para recopilar información sobre las plantas medicinales. En 1990, la Biblioteca de Medicina Tradicional Mexicana se fusionó con el Instituto Nacional Indigenista, ahora conocido como la Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas, dando como resultado la creación de la Biblioteca Digital de Medicina Tradicional Mexicana, que reúne alrededor de 2,000 especies de plantas de 183 familias (28% árboles, 28% arbustos y 44% hierbas). Para la inclusión de especies en EncicloVida, se actualizaron y validaron los nombres científicos y se excluyeron las especies no encontradas. Además, se excluyeron especies parcialmente identificadas o no identificadas, quedando un total de **736**. Sin embargo, se han ido incluyendo especies documentadas por otras fuentes (**CONABIO, 2020**).

3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Vivimos en un entorno que cambia con rapidez, la salud humana se ve afectada por los mismos factores en todo el mundo: envejecimiento de la población, urbanización acelerada y propagación y generalización de estilos de vida poco saludables. Los países ricos y pobres se enfrentan cada vez más a los mismos problemas de salud. Algunos ejemplos notables son las enfermedades no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares (causan alrededor de 17 millones de muertes cada año en todo el mundo), el cáncer, la diabetes o las enfermedades pulmonares crónicas que han superado a las enfermedades infecciosas como principales causas de mortalidad en el mundo (**OMS, 2013**). Sin embargo, en la actualidad el efecto mundial por la pandemia provocada por el SARS-COV-2 hace que las enfermedades infecciosas hayan resurgido de manera importante, y la gravedad en sus síntomas, curiosamente, está ligada a enfermedades crónico-degenerativas como la obesidad, diabetes, cáncer e hipertensión, entre otros. La tensión arterial elevada (HTA) es uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Se estima

que 1,130 millones de personas en todo el mundo padecen hipertensión y sus complicaciones causan 9.4 millones de muertes cada año, lo que la convierte en una de las importantes causas de muerte prematura y prevenible en el mundo (OMS, 2021).

En la región de las Américas, cada año ocurren 1.6 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares, de las cuales alrededor de medio millón son personas menores de 70 años. La hipertensión afecta entre el 20 y el 40% de la población adulta de la región y significa que cerca de 250 millones de personas padecen de HTA (OPS, 2019).

En el año 2018, La SSA, el INSP y el INEGI, llevaron a cabo la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), con el objeto de conocer el estado de salud de la población en México ante distintas enfermedades y factores para desarrollarlas, entre ellas la HTA en población de 20 años y más, comprendiendo este sector 82.7 millones de personas (65.4% de la población total del país). Los resultados se observan en la **Figura 1**:

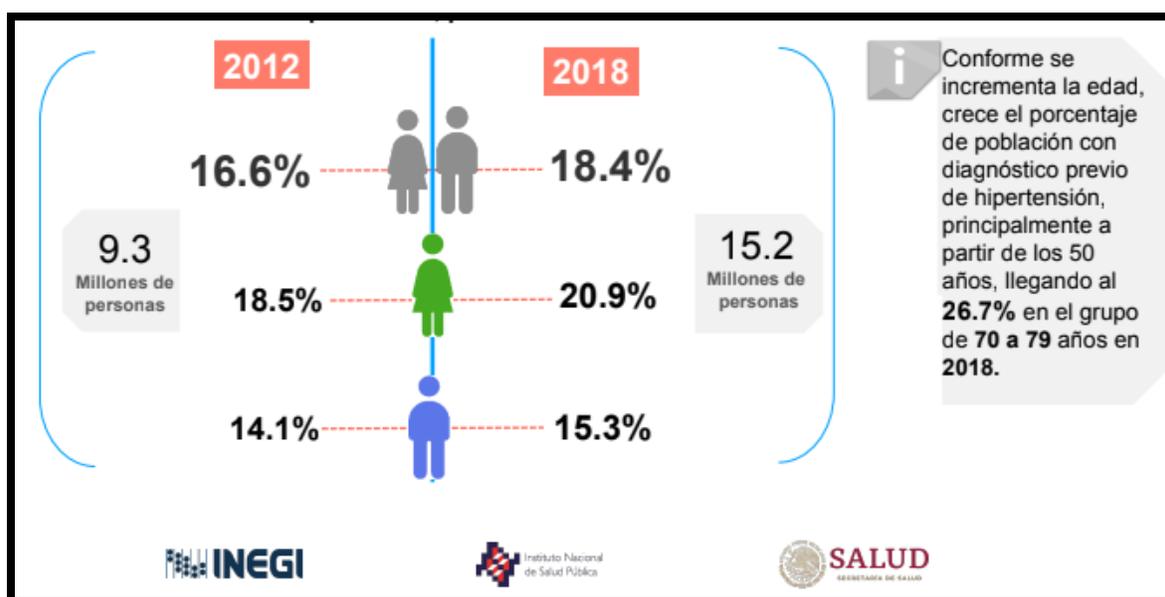


Figura 1. Porcentaje de la población de 20 años y más con diagnóstico médico previo de hipertensión, por sexo. Comparativa de 2012 y 2018. Tomado de (ENSANUT, 2018).

El incremento de la prevalencia de HTA se atribuye al aumento de la población, a su envejecimiento y a factores de riesgo conductuales como: una mala alimentación, ingesta nociva del alcohol, estilo de vida sedentario, sobrepeso o exposición prolongada al estrés. Las consecuencias adversas para la salud son complejas, ya que muchos pacientes también tienen otros factores de riesgo (consumo de tabaco, obesidad, hipercolesterolemia y diabetes mellitus) que aumentan la probabilidad de desarrollar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal. Si no se toman las medidas apropiadas, se prevé que las muertes por enfermedades cardiovasculares sigan a la alza (se muestra en la **Figura 2**) (OMS, 2013).

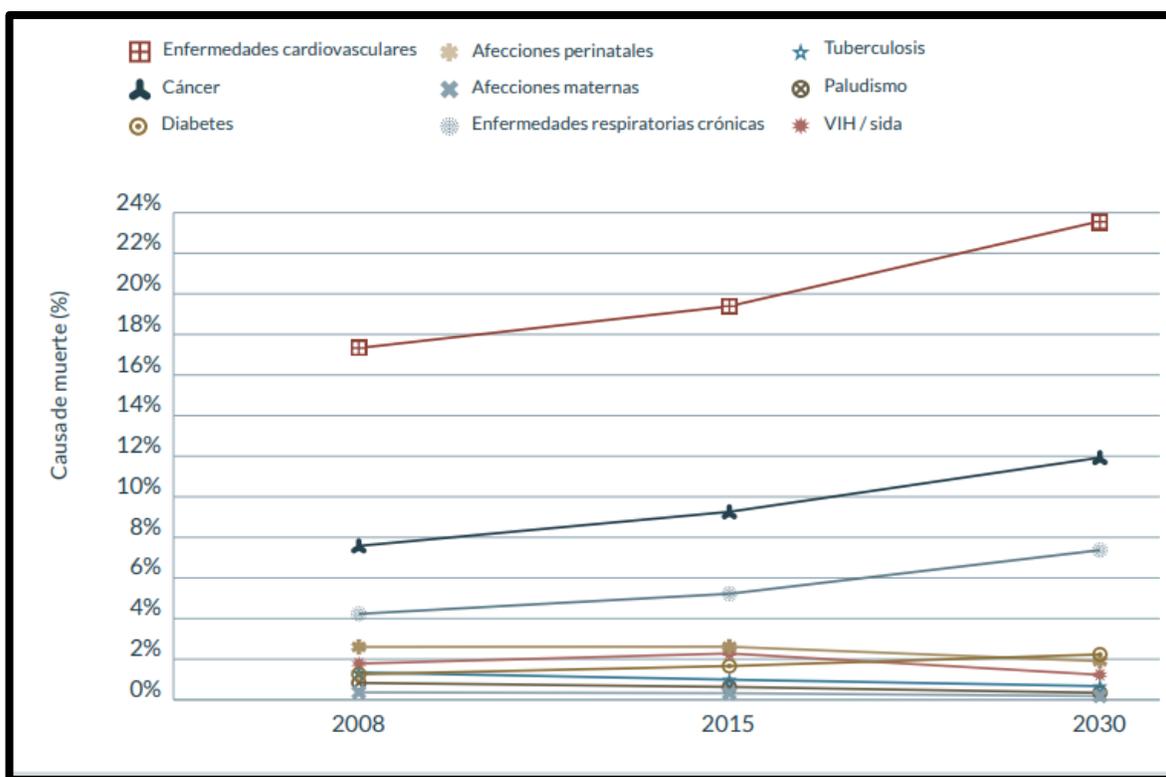


Figura 2. Previsión de la evolución de la mortalidad por las principales enfermedades no transmisibles y las enfermedades transmisibles entre 2008 y 2030. Tomado de (**The Global Burden of Disease: 2004 update, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008**).

Los vasos sanguíneos transportan sangre desde el corazón a todo el organismo. Cada vez que el corazón late, bombea sangre a través de los vasos. La tensión arterial es el producto de la fuerza que la sangre ejerce sobre las paredes de los

vasos sanguíneos (arterias) a medida que es bombeada por el corazón. La HTA es la condición en la que la presión en los vasos sanguíneos es continuamente alta. La tensión arterial se mide en milímetros de mercurio (mmHg) y se registra como dos números separados por una barra. El primero corresponde a la tensión arterial sistólica, que se produce cuando el corazón se contrae. El segundo corresponde a la tensión arterial diastólica, que se produce cuando el músculo cardíaco se relaja entre un latido y otro (**OMS, 2019**). Cuando la tensión es muy elevada, se le atribuye el término médico hipertensión arterial (HTA). La HTA es una enfermedad invisible y potencialmente mortal, conocida como la muerte silenciosa (**Texas Heart Institute, 2020**) porque la mayoría de las personas que la padecen no presentan ningún síntoma. Sin embargo, algunos síntomas asociados son: dolor de cabeza, dificultad para respirar, vértigos, dolor torácico, palpitaciones del corazón y hemorragias nasales. A menudo, no aparecen hasta que dicha enfermedad ha progresado a una etapa grave o fatal.

Existen dos tipos de hipertensión arterial, la esencial o primaria (más del 90% de los casos no tienen una causa única ni conocida) y la secundaria (puede identificarse una causa, a veces tratable) (**GeoSalud, 2018**).

3.1. FACTORES DE RIESGO PARA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se clasifican en dos: modificables y los no modificables. Los factores de riesgo modificables, entre los que figuran una alimentación inadecuada (consumo excesivo de sal, dietas ricas en grasas saturadas e ingesta insuficiente de frutas y verduras), la inactividad física y el sedentarismo, el sobrepeso y la obesidad, el consumo de tabaco y alcohol y el estrés. Por otro lado, los factores de riesgo no modificables, entre los que figuran los antecedentes familiares, la edad (más de 65 años) y la concurrencia de otras enfermedades como diabetes o nefropatías (**OMS, 2019**). Todos los factores de riesgo provocan engrosamiento y rigidez precoz en las arterias, lo que restringe el flujo sanguíneo hacia los órganos y los tejidos (**Mayo Clinic, 2020**).

3.2. COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Cuanto más alta es la tensión arterial, mayor es el riesgo de daño al corazón y a los vasos sanguíneos de órganos principales, lo que puede provocar discapacidad, mala calidad de vida e incluso un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular fatal (**Mayo Clinic, 2020**).

La HTA incontrolada puede conducir a las siguientes complicaciones:

Ataque al corazón: Debido al endurecimiento y engrosamiento de las arterias causado por la acumulación de colesterol, glóbulos blancos, calcio y otras

sustancias, conocidas como placa; es más probable que se formen coágulos de sangre. Cuando las arterias se obstruyen por una placa o coágulo, el flujo sanguíneo a través del músculo cardíaco se interrumpe, privándolo de oxígeno y nutrientes. El daño o muerte de una parte del músculo cardíaco se denomina como ataque al corazón o infarto de miocardio (**American Heart Association, 2020**).

Accidente cerebrovascular: Sucede cuando la arteriosclerosis afecta a los vasos sanguíneos del cerebro, bloqueando el flujo de sangre a alguna parte de este órgano por estrechamiento, por la presencia de coágulos o ruptura de vasos sanguíneos (**MedlinePlus, 2020**). Si el flujo sanguíneo se detiene por más de pocos segundos, el cerebro no puede recibir nutrientes y oxígeno, por lo tanto, las células pueden morir, causando daño permanente.

Aneurisma: El aumento de la presión arterial puede hacer que los vasos sanguíneos se debiliten y se abomben, formando una especie de balón en una parte de las arterias, los cuales se llenan de sangre. La ruptura de un aneurisma puede provocar un derrame de sangre en el tejido circulante y puede ser mortal (**National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2016**).

Insuficiencia cardíaca: Para poder bombear sangre, el músculo cardíaco del corazón se engrosa. Eventualmente, este músculo engrosado puede tener dificultad para bombear suficiente sangre rica en oxígeno al resto del cuerpo de manera eficiente (**MedlinePlus, 2020**).

Vasos sanguíneos debilitados y estrechados en los riñones (insuficiencia renal): El corazón bombea una quinta parte de la sangre a los riñones para que éstos filtren los productos de desecho, lo que contribuye a mantener los valores químicos adecuados, controlando el balance de ácidos, sales, y agua. Los riñones son particularmente sensibles a los cambios en el flujo sanguíneo debido a la HTA y sus complicaciones. Si los vasos sanguíneos de los riñones están dañados, es posible que dejen de eliminar desechos y el exceso de líquido del cuerpo, por lo que el exceso de líquido en los vasos sanguíneos puede aumentar aún más la presión arterial (**The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2014**).

Daño en los ojos: La presión arterial alta puede dañar los diminutos y delicados vasos sanguíneos que suministran sangre a los ojos, provocando:

- Daño a la retina (retinopatía): El daño que sufre la retina, es decir (tejido sensible a la luz en la parte posterior del ojo), puede ocasionar sangrados o hemorragias en los ojos, visión borrosa o pérdida total de la visión.
- Acumulación de líquido debajo de la retina (coroidopatía): Esto puede provocar visión distorsionada o en ocasiones, procesos de cicatrización que afectan la visión.
- Daño al nervio (neuropatía óptica): La obstrucción del flujo sanguíneo puede dañar el nervio óptico, causando sangrado dentro del ojo o pérdida de la visión (**Mayo Clinic, 2020**).

Síndrome metabólico: Es un grupo de trastornos o factores de riesgo asociados a enfermedades cardíacas, diabetes, accidentes cerebrovasculares y otros problemas de salud. De acuerdo a la OMS, este se manifiesta cuando se presenta simultáneamente un alto nivel de triglicéridos, un alto nivel de glucosa en sangre, un alto nivel de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad), un alto nivel en la presión arterial y obesidad abdominal (**MedlinePlus, 2020**).

Demencia: El estrechamiento o bloqueo de las arterias puede restringir el flujo sanguíneo al cerebro, generando cierto tipo de demencia, llamada demencia vascular (**Mayo Clinic, 2020**).

3.3. TRATAMIENTO PARA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El objetivo principal del tratamiento antihiperntensivo es alargar la vida del paciente reduciendo el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Para lo cual, el tratamiento debe alcanzar y mantener cifras inferiores a 140/90 mmHg o 130/80 mmHg en pacientes que presentan enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares, renales, y en diabéticos (**Clinic Barcelona, 2021**).

El tratamiento se basa en una estrategia combinada que incluye el farmacológico y no farmacológico.

- No farmacológico: Medidas de gran importancia, en algunos pacientes pueden ser suficientes para normalizar las cifras de presión y, en todos los casos, son coadyuvantes el tratamiento farmacológico e incrementan su beneficio (**De la Sierra, A., 2010**):

-Reducir el exceso en el consumo de sal.

-Alimentación saludable, baja en grasas saturadas e ingesta suficiente de frutas y verduras.

-Realizar ejercicio/actividad física, evitando sedentarismo, sobrepeso y obesidad.

-Evitar el consumo de tabaco, alcohol y situaciones de estrés.

- Farmacológico: Los fármacos empleados se denominan antihipertensores; disminuyen la presión arterial mediante mecanismos diferentes, de manera que se pueden emplear distintas estrategias de tratamiento que serán indicadas por el médico (**Bakris, G., 2019**):

Tabla 1. Clasificación del tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial y sus posibles efectos secundarios. Tomado de (**American Heart Association, 2017**).

Medicamento	Nombres genéricos	Posibles efectos secundarios
Diuréticos	Clortalidona, clorotiazida, clorhidrato de amilorida, furosemida	Debilidad, calambres en piernas, cansancio
Antagonistas β -adrenérgicos	Acebutolol, betaxolol, bisoprolol fumarato, metoprolol succinato, clorhidrato de propranolol	Insomnio, latido cardiaco lento, cansancio o depresión, síntomas de asma e impotencia
Inhibidores de la ECA	Captopril, maleato de enalapril, ramipril, clorhidrato de benazepril	Erupción cutánea, pérdida de sabor, tos seca y persistente crónica, en raras ocasiones daño renal. No utilizarse durante embarazo
Antagonistas de los receptores AT ₁ de la angiotensina II	Losartán potásico, valsartán, telmisartán, candesartán e ibesartán	Mareos ocasionales. No utilizarse durante embarazo
Bloqueadores de canales de calcio	Nifedipina, clorhidrato de verapamilo, besilato de amlodipina, clorhidrato de diltiazem, felodipina	Palpitaciones, tobillos hinchados, estreñimiento, cefalea, mareos
Agonistas de los receptores alfa 2	Metildopa	Somnolencia o mareo
Alfa y Beta antagonistas combinados	Carvedilol, clorhidrato de labetalol	Descenso de la presión arterial al levantarse

Inhibidores adrenérgicos periféricos	Guanadrel, monosulfato de guanetidina, reserpina	Reserpina: congestión nasal, diarrea o acidez estomacal Guanadrel/ Guanetidina: descenso de la presión arterial, diarrea, mareo, debilidad
Dilatadores de los vasos sanguíneos (vasodilatadores)	Clorhidrato de hidralazina, minoxidil	Hidralazina: cefalea, hinchazón alrededor de los ojos, palpitaciones cardiacas o molestias y dolores en articulaciones Minoxidil: Retención de líquidos, incremento excesivo del vello

4. SISTEMA CARDIOVASCULAR

El corazón y los vasos sanguíneos son los componentes del sistema cardiovascular, que es un sistema cerrado y es responsable del transporte dinámico de materia y productos sanguíneos a cada célula del cuerpo (**Taylor & Bordoni, 2021**). El corazón actúa como una bomba que impulsa la sangre hacia los órganos, tejidos y células del organismo. La sangre suministra O₂ y nutrientes a cada célula, recoge el CO₂ y los productos de desecho producidas por esas células. La sangre es transportada desde el corazón al resto del cuerpo a través de una red compleja de arterias, arteriolas y capilares sanguíneos (donde se produce el intercambio de nutrientes y gases entre la sangre y los tejidos) y regresa al corazón por medio de las vénulas y venas (**Texas Heart Institute, 2019**). Las arterias/arteriolas se caracterizan por ser fuertes, flexibles y elásticas; tienen paredes musculares relativamente gruesas debido a la alta presión interna que experimentan, además tienen que ajustar su diámetro para mantener la presión arterial y para controlar el flujo de sangre. Las venas/vénulas poseen paredes mucho más delgadas y menos musculosas que las arterias/arteriolas, en gran parte debido a que la presión en las venas/vénulas es mucho menor (**Gupta, J. & Shea, M., 2019**).

4.1. ESTRUCTURA DE LOS VASOS SANGUÍNEOS (ARTERIAS)

La estructura de los vasos del sistema vascular está altamente especializada para adaptarse a sus funciones individuales y relaciones anatómicas. Estos cambios diferenciales aparecen en tres capas compartidas de la pared del vaso. (**Taylor & Bordoni, 2021**).

- Túnica externa o adventicia: Capa más externa de la pared de los vasos; es una capa de tejido conectivo donde no aparecen células musculares sino fibroblastos. Es responsable de la integridad del recipiente y de resistir la tensión física de la pared.
- Túnica media: Capa intermedia de la pared de los vasos. Generalmente es más gruesa en el lado arterial; está compuesta por células de músculo liso dispuestas transversalmente que son capaces de cambiar el calibre de la luz del vaso. También contiene laminillas elásticas y está envuelta en la membrana elástica externa, una capa de fibras elásticas que separa la media de la externa.
- Túnica íntima: Capa más interna de la pared de los vasos, está expuesta e interactúa con el contenido de la luz. Se compone principalmente por una sola capa de células endoteliales escamosas simples. El endotelio se apoya en una lámina basal, conocida como matriz extracelular. La túnica interna queda envuelta en la membrana elástica interna, una capa de fibras elásticas que separa la interna de la media (**Atlas de histología vegetal y animal, 2020**)

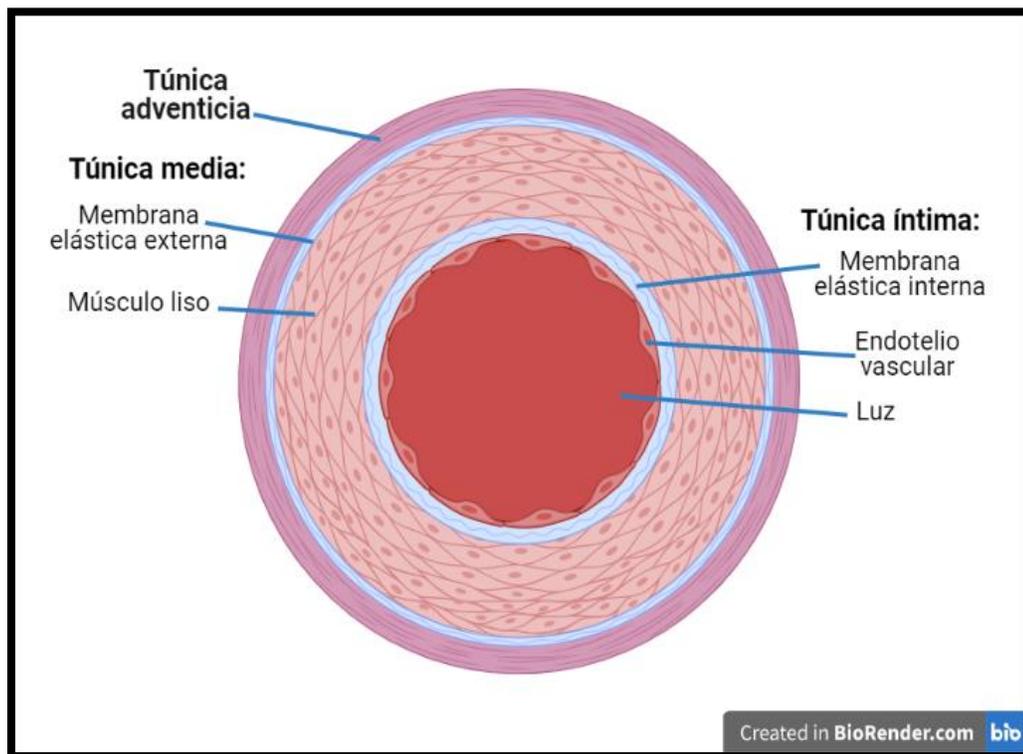


Figura 3. Capas que conforman la estructura de las arterias. Creado con BioRender.com

5. MÚSCULO LISO VASCULAR

El músculo liso está compuesto por músculos involuntarios que se encuentran en las paredes de órganos y estructuras huecas como el esófago, el estómago, los intestinos y los vasos sanguíneos. Estos músculos empujan los materiales (alimento o sangre) a través de los órganos **(CK-12, 2020)**. Su función es mantener el volumen frente a posibles expansiones dañinas mediante su contracción tónica y realizar la función de la contracción del propio órgano **(Atlas de histología vegetal y animal, 2020)**.

A comparación de las venas, esta capa de músculo liso es más gruesa en las arterias, ya que deben soportar mayor presión, además de ser también un componente principal para la propulsión de la sangre cuando el corazón se contrae **(Sistema Cardiovascular, 2016)**.

5.1. CONTRACCIÓN Y RELAJACIÓN DEL MÚSCULO LISO VASCULAR

La contracción es iniciada por agonistas como: noradrenalina (norepinefrina), angiotensina II y endotelina; que son capaces de unirse a receptores acoplados a proteína G; lo que estimula la actividad de la fosfolipasa C (PLC). La PLC, enzima que cataliza, a partir del lípido de membrana fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato o PI(4,5)P₂, la formación de dos potentes segundos mensajeros: Inositol trifosfato (IP₃) y Diacil glicerol (DAG). IP₃ se une a los receptores del retículo sarcoplásmico, provocando la liberación de [Ca²⁺] al citosol. En el caso de DAG, junto con [Ca²⁺] activa a la proteína kinasa C (PKC), por consiguiente, el Ca²⁺ se combina con la proteína ácida calmodulina para llevar a integrar un complejo que activa kinasa de cadena ligera de miosina (MLCK), lo que fosforila a la serina 19 de la cadena ligera de miosina; la fosforilación permite su unión a la actina, lo que facilita el establecimiento de los puentes cruzados entre ambas proteínas, provocando la contracción del tejido. Por otro lado, canales de Ca²⁺ de tipo L (operados por voltaje) localizados en la membrana, también se abren en respuesta a la despolarización de la membrana a causa por estiramiento de las células musculares lisas vasculares **(Fisiología del músculo liso vascular, 2017)**.

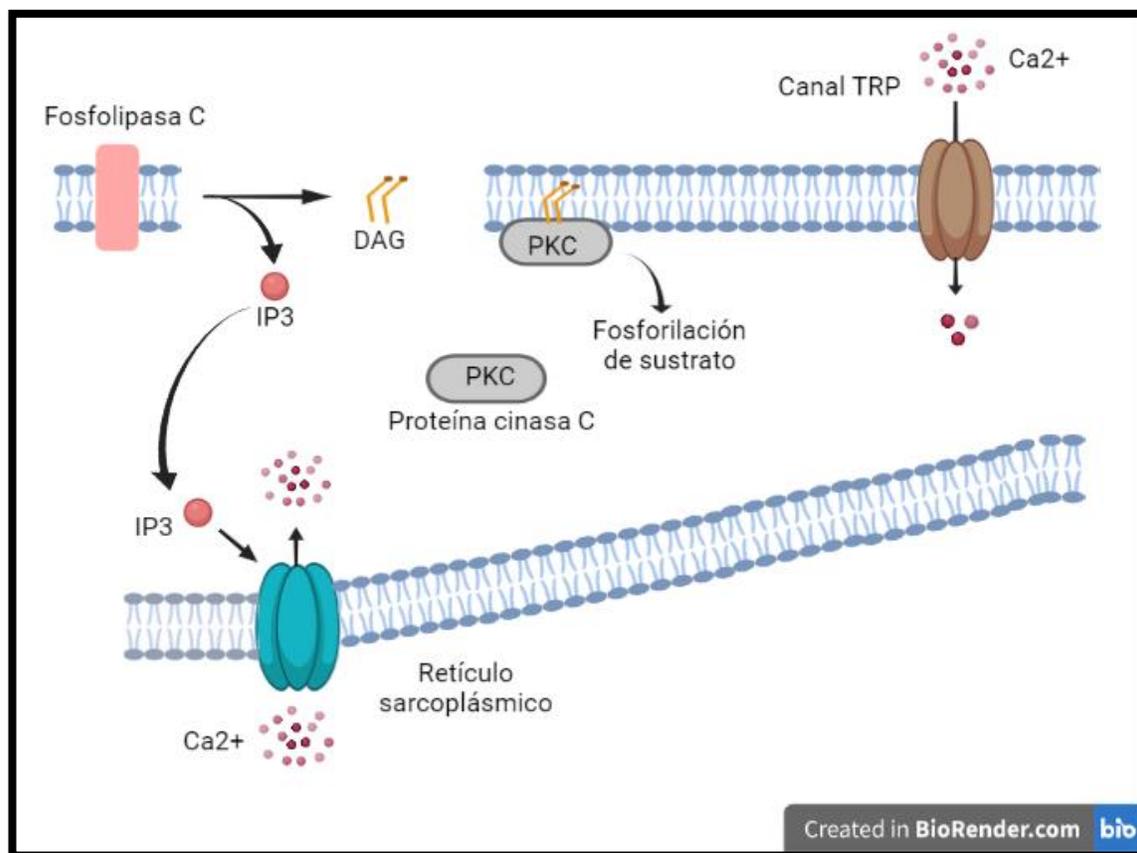


Figura 4. Contracción del músculo liso vascular. Creado con BioRender.com

La relajación se puede producir por la eliminación del estímulo de contracción o por la acción directa de alguna sustancia que estimula la inhibición del mecanismo contráctil. Independientemente de cómo se dé, el proceso requiere de disminución de Ca^{2+} intracelular y aumento de actividad de la cadena ligera de miosina (MLC) (Guyton, A. & Hall, J., 2016). Varios mecanismos están implicados en la eliminación de Ca^{2+} citosólico e incluyen al retículo sarcoplásmico y a la membrana plasmática. La captación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico depende de la hidrólisis de ATP. La Ca,Mg -ATPasa, tras la fosforilación, se une a dos iones de Ca^{2+} , que se trasladan a la cara luminal del retículo sarcoplásmico y son liberados. El magnesio se une al sitio catalítico de la ATPasa. La membrana plasmática también contiene Ca,Mg ATPasas, que proporcionan un mecanismo adicional para reducir la concentración de Ca^{2+} activo en la célula. Esta enzima se diferencia de la proteína sarcoplásmica reticular en que contiene un dominio de autoinhibición que puede estar vinculada con la calmodulina, provocando la estimulación de la bomba de Ca^{2+} de la membrana plasmática. Los

intercambiadores Na^+ / Ca^{2+} se encuentran en la membrana plasmática y contribuyen a la disminución de Ca^{2+} intracelular. Los canales de Ca^{2+} ubicados en la membrana plasmática, operados por receptores o por voltaje, son importantes en el influjo de Ca^{2+} y la contractilidad del músculo liso vascular. Su inhibición puede conducir a la relajación. Antagonistas de estos canales se unen a varios receptores sobre la proteína del canal e inhiben la entrada de Ca^{2+} en el músculo liso (**Fisiología del músculo liso vascular, 2017**).

6. *BOCCONIA ARBOREA* (DATOS TAXONÓMICOS)

Reino: *Plantae*

Phylum o división: *Tracheophyta*

Clase: *Magnoliopsida*

Orden: *Ranunculales*

Familia: *Papaveraceae*

Género: *Bocconia*

Especie: *B. arborea*

Nombre científico: *Bocconia arborea* S. Watson

(Herbario Nacional de México, UNAM, 2015)

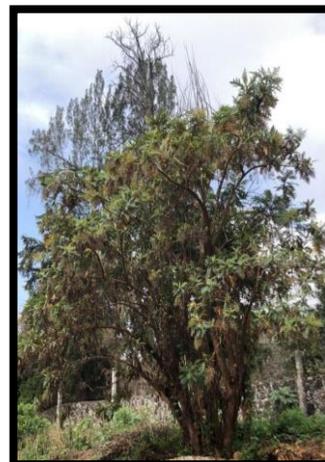


Figura 5. *Bocconiar. arborea*. Fotografía tomada por el Dr. Samuel Enoch Estrada Soto en el poblado de Santa María Ahuacatitlán, Cuernavaca, Morelos, enero 2021.

6.1. DESCRIPCIÓN DE LA PLANTA

Es un árbol color verde que alcanza un tamaño de 3 a 8 metros de altura; con tronco solitario o ramificado, corteza muy fisurada, formando placas. Sus ramillas son tormentosas, con las hojas agrupadas hacia el extremo. Sus hojas son elípticas de 15 por 25 centímetros y de 6 a 9 centímetros, de color verde claro y el envés grisáceo. Pose pecíolos (rabillo que une la lámina de una hoja al tallo) de 1 a 5 centímetros. La disposición de las flores se encuentra en panículas de 20 a 30 centímetros de longitud con numerosas flores sobre pedicelos (extensión del tallo que sostiene las flores de la planta) de 5 a 10 milímetros de largo. Sus androceos (órganos masculinos de la flor) cuentan con alrededor de 12 estambres y antenas lineares de 6 milímetros de largo aproximadamente. El fruto presenta forma de cápsula elipsoide, de color amarillento-verdoso, estrechándose hacia ambos extremos de entre 6 y 7 milímetros de largo; conteniendo semillas oscuras, brillantes, ligeramente reticuladas, con un arilo rojizo y de unos 6 milímetros de largo (García, K., 2012).

6.2. HISTORIA Y NOMBRES COMUNES

B. arborea S. Watson fue descrita por Sereno Watson, botánico estadounidense y publicado en *Proceedings of the American Academy of Arts and Sciences* en el año 1890.

Cuenta con variados nombres comunes, que se clasifican de acuerdo a la región (**Tabla 2**):

Tabla 2. Clasificación de los nombres comunes de *B. arborea* de acuerdo a la región. Tomado y modificado de (**Galería Herbolaria de México y el mundo. Dr. Mario Rojas Alba, 2014**).

Nombre común	Lengua	Región
Árbol de Judas	Castellano	Durango, México
Ârnicà-dán	Zapoteco	Oaxaca, México
Capul	Nahuatlismo	Jaltenango, Chiapas, México
Chicalote de árbol	Nahuatlismo-castellano	Nayarit y Jalisco, México
Coccoxihuitl	Nahuatlismo	Jalisco, México
Cocoxihuitl	Náhuatl	CDMX, México
Cocoxihutl	Náhuatl	Morelos, México
Cuachile	Nahuatlismo	Morelos, México
Cuahchili	Náhuatl	CDMX, México
Eguambo	Purhépecha	Michoacán, México
Enguamba	Purhépecha	Michoacán, México
Enguambe	Purhépecha	Michoacán, México
Enguanche	Purhépecha	CDMX, México
Enguande	Purhépecha	Michoacán, México
Engüemba	Purhépecha	Michoacán, México
Hediondilla	Castellano	Morelos, México

Inguán	Purhépecha	Michoacán, México
Inguancdén	Purhépecha	Michoacán, México
Inguande	Purhépecha	Michoacán, México
Inhuambo	Purhépecha	Michoacán, México
Jauque	----	Sinaloa, México
Jediondilla	Castellano	Morelos, México
Llora sangre	Castellano	Guerrero, Michoacán y Morelos, México
Mano de león	Castellano	Oaxaca, México
Morete cuahchili	Castellano-nahuatlismo	CDMX, México
Palo amarillo	Castellano	Michoacán, México
Palo de Judas	Castellano	Durango, México
Palo de matate	Castellano-nahuatlismo	Guatemala
Palo del diablo	Castellano	Durango, Guerrero, Michoacán y Sinaloa, México
Palo llora sangre	Castellano	Morelos, México
Tlacoxihuatl	Náhuatl	México
Tlacoxihuitl	Náhuatl	CDMX, México

6.3. ORIGEN Y DISTRIBUCIÓN

Desde México (de Sinaloa a Chiapas) hasta Sudamérica (Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Nicaragua, Honduras, y Panamá). Habita en clima templado entre 1800 y 2000 metros, asociada a cultivos de riego y de temporada (**EncicloVida, 2013**).

6.4. USOS EN LA MEDICINA TRADICIONAL

En el siglo XVI, Martín de la Cruz la designa con utilidad para la gastritis. El Códice Florentino la menciona para tratar las paperas e inflamaciones y dolor de la

garganta, además, de su uso contra la fiebre, para purificar la garganta y el pecho. En el mismo siglo, Francisco Hernández informa que el jugo untado cura la sarna. A finales del siglo XIX, fue citada por la Sociedad Mexicana de Historia Natural (SMHN) como anestésico, anestésico local, antitérmico tetanizante, tóxico y analgésico. Durante el siglo XX, el Instituto Médico Nacional (IMN) la clasifica como anestésico local. Posteriormente, Maximino Martínez (Fundador y presidente de la Sociedad Botánica de México en 1941), la determina con los siguientes usos: abscesos, anestésico, antiparasitario, antitumoral, atrofia mesentérica, catártico, deterativo, heridas, hidropesía, ictericia, llagas, úlceras de mal carácter (gastro-duodenales), verrugas, vulnerario y analgésico (**Martínez, M. Las Plantas medicinales de México pp: 197-204**). Finalmente, la Sociedad Farmacéutica de México la refiere como: anestésico local (**EncicloVida, 2013**).

Nativos mexicanos refieren que *B. arborea* se emplea para el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas, además de agente purgante, vermífugo, antitumoral y antiinflamatorio para curar heridas y disolver verrugas, o como agente carminativo para aprovechar sus actividades catárticas y analgésicas (**Xuelong Yu et al., 2014**).

Debido a la distribución de la planta en varios estados de México, existen en la literatura reportes de varios usos medicinales de acuerdo a la región. Por ejemplo, en Michoacán se tiene el conocimiento de que la corteza de *B. arborea* junto con algunas hojas de eucalipto (*Eucalyptus globulus* Labill) se toman como agua de uso para tratar la diabetes. De acuerdo con los informantes de la Cuenca del Río Balsas, se emplea para desterrar granos y jiones y para sanar golpes y heridas, aplicando tópicamente el jugo rojizo que se extrae por incisión en el tronco del inguán; además, se aprovecha también para el reumatismo, aplicándolo sobre la zona adolorida (**Soto y Sousa, 1987**).

En el Estado de Morelos, el látex se usa para tratar tópicamente diversos padecimientos de la piel, como las verrugas y los jiones; para eso, se extrae por incisión de la corteza, o del corte del tallo, de una ramita, o del pecíolo de una hoja, la savia y se aplica directamente sobre el tejido; en ocasiones se requiere machacar algunas hojas y aplicarla como un pequeño emplastro que se fija con un trapo sobre la parte afectada. (**Galería Herbolaria de México y el mundo. Dr. Mario Rojas Alba 2014**).

6.5. COMPOSICIÓN FITOQUÍMICA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Estudios fitoquímicos y farmacológicos anteriores han revelado la presencia de alcaloides de tipo Benzofenantridinas en el tronco, raíces, hojas y semillas; siendo

estas moléculas las responsables de la actividad biológica, entre ellas: antimicrobiana, antioxidante y citotóxica (**Manske et al., 1942**).

El género *Bocconia* incluye 9 especies distribuidas, donde predomina solo *Bocconia frutescens* y *Bocconia arborea*; se han descrito un total de 75 alcaloides de especies de *Bocconia* (**Yu et al., 2014**). Las investigaciones químicas y farmacológicas han demostrado que los alcaloides que producen las especies pertenecientes a la familia de las Papaveraceas, son los compuestos responsables de las principales actividades medicinales atribuidas a estas plantas. Los principales alcaloides aislados en especies de *Bocconia* son de tres tipos estructuralmente muy relacionados: Benzofenantridínicos (I), Protoberberidínicos (II) y tipo Protopinas (III), entre los cuales destacan los que son catiónicos: Queleritina y Sanguinarina (Tipo Benzofenantridínicos) y berberidina (Tipo protoberberidínico), este último al cual se le ha demostrado mediante evaluaciones *in vivo* e *in vitro*, sensible actividad antimicrobiana, antiviral, antifúngica, antihelmíntica y amebicida (**Bolaños et al., 2018**).

Los alcaloides de tipo Benzofenantridinas son derivados de isoquinolina, se caracterizan por presentar colores brillantes y fluorescentes. La estructura general de estos tiene como base la unión de cuatro anillos aromáticos (A, B, C, D) y el átomo de nitrógeno en la posición 5. El doble enlace entre los átomos N5 y C6 es generalmente llamado grupo iminio. Se pueden tener diversas combinaciones de sustituyentes en las posiciones 2, 3, 7, 8, 9, 10 y 12 con grupos metoxi, metilendioxi e hidroxilo (**Arellano, L., 2019**).

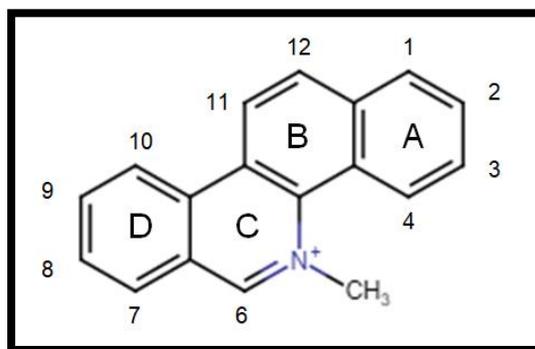


Figura 6. Estructura base de alcaloides de tipo Benzofenantridina. Creado con Fisher Scientific.

Los extractos crudos, aceites esenciales y otros compuestos individuales de las plantas de la especie *Bocconia* presentan actividades antimicrobiana,

insecticidas, antitusígenas, antitumorales y antifúngicas; así como propiedades antiinflamatorias y efectos sobre el sistema cardiovascular (Yu et al., 2014).

Julian y Delgado., 2001, lograron caracterizar 6-acetonildihidrosanguinarina, 6-acetonildihidroqueleritrina, 6-metoxidihidroqueleritrina, sanguidimerina, quelidimerina y dos nuevos constituyentes bocconarborina A y bocconarborina B a partir de las partes aéreas de *B. arborea*. De acuerdo a **Pérez et al., 2003**, quienes también caracterizaron compuestos procedentes de la corteza de *B. arborea*, y basándose en las estructuras obtenidas por los espectros de masa, identificaron 3 compuestos: 6-acetonildihidroqueleritrina, queleritrina y dihidroqueleritrina, concluyendo que actúan como antioxidantes, antirradicales y prooxidantes.

Rodríguez, 2006, logró aislar a partir de las semillas de *B. arborea* los siguientes compuestos: dihidroqueleritrina (0.0092%), 6 metoxidihidroquelirubina (0.019%), 6,12-dimetoxidihidroqueleritrina (0.0502%), 6-metoxidihidroqueleritrina (0.0092%), 6-metoxidihidrosanguinarina (0.0067%) y arnotianamida (0.0041%). Del tronco aisló dihidroqueleritrina (0.0023%) y 6-acetonildihidroqueleritrina (0.0003%). Y de las hojas obtuvo dihidroqueleritrina (0.0028%) y 6-acetonildihidroqueleritrina (0.0008%). Además, mediante la comparación directa de los alcaloides aislados y cromatografía en capa fina de subfracciones del tronco y las hojas, no se encontró diferencia significativa entre el contenido químico del tronco y las hojas, siendo en las hojas en donde se pueden encontrar los metabolitos en mayor cantidad.

6.6. EFECTO RELAJANTE DE LOS EXTRACTOS ORGÁNICOS DE CORTEZA Y HOJAS

Trabajos recientes, como el de **Gaona-Tovar., 2018**, determinó el efecto relajante de los extractos orgánicos obtenidos a partir de corteza y hojas de *B. arborea* en musculatura lisa de anillos de tráquea aislada de rata; en el que los extractos con mayor actividad farmacológica fueron los diclorometánicos de corteza ($104.89 \pm 3.37\%$, $CE_{50} 207.9 \pm 7.9 \mu\text{g/mL}$), hojas ($103.19 \pm 1.21\%$, $CE_{50} 210.4 \pm 3.5 \mu\text{g/mL}$) y los metanólicos de corteza ($98.52 \pm 2.65\%$, $CE_{50} 117.9 \pm 2.9 \mu\text{g/mL}$) y hojas ($80.85 \pm 2.22\%$, $CE_{50} 428.5 \pm 3.9 \mu\text{g/mL}$). Complementario a este trabajo y del mismo autor, **Gaona-Tovar, 2020**, observó que el extracto metanólico de corteza derivado de *B. arborea* presentó efecto relajante de la musculatura lisa vascular independiente de la presencia de endotelio. Ejerciendo su efecto relajante a través de diferentes mecanismos en el que se incluye un efecto antagonista no competitivo sobre los receptores adrenérgicos y un bloqueo de los canales de calcio. Además de que el estudio fitoquímico del extracto metanólico de corteza, permitió la obtención de 11 fracciones cromatográficas; derivado de la fracción 5, aisló el alcaloide angolina, que presentó efecto relajante de la musculatura lisa,

siendo más activo y potente en la aorta presentando un efecto independiente de la presencia de endotelio. Y finalmente aisló y caracterizó el alcaloide dihidrosanguinarina.

7. ESTUDIO FITOQUÍMICO BIODIRIGIDO

Para poder determinar la composición química de las plantas medicinales y conocer sus constituyentes biológicamente activos, existen diversos estudios, incluidos los estudios fitoquímicos, los cuales permiten realizar una discriminación de las plantas a estudiar tomando en cuenta su composición química, con el objetivo de seleccionar únicamente las más interesantes para estudios posteriores. Teniendo como finalidad, determinar la presencia o ausencia de metabolitos secundarios, dado que cada grupo de éstos compuestos está relacionado con actividades biológicas específicas. Partiendo de los resultados arrojados por los estudios fitoquímicos, se pueden dirigir investigaciones y estudios adicionales para precisar la actividad biológica de las especies estudiadas y sus principios compuestos activos involucrados (**Carvajal et al., 2009**).

JUSTIFICACIÓN

Se sabe que la hipertensión constituye un problema de salud a escala mundial por sus complicaciones que pueden llegar a ser graves, incluso, mortales y por su elevada trascendencia sanitaria, económica y social, siendo la causa más importante de enfermedades cardiovasculares y de accidentes cerebrovasculares (ACV). Por lo tanto, el uso de plantas medicinales para tratar enfermedades crónico-degenerativas sigue siendo una de las principales alternativas en nuestro país. Ya se ha demostrado que los extractos orgánicos obtenidos a partir de corteza y hoja de *B. arborea* presentan efecto relajante en anillos de aorta aislados de rata, debido a la presencia de alcaloides de tipo Benzofenantridinas y que podrían tener un potencial farmacológico para el tratamiento de la hipertensión. Por lo anterior, el presente trabajo pretende llevar a cabo el estudio fitoquímico biodirigido del extracto diclorometánico de corteza de *B. arborea* (EDBac) y su evaluación farmacológica en modelos *ex vivo* de aorta de rata.

HIPÓTESIS

Se aislarán y caracterizarán algunos de los componentes del extracto diclorometánico de *Bocconia arborea* de corteza (EDBac), que presentarán actividad relajante sobre aorta aislada de rata.

OBJETIVOS

GENERAL

Aislar y caracterizar componentes bioactivos presentes en el EDBac mediante un estudio fitoquímico biodirigido a través de un modelo *ex vivo* de aorta aislada de rata.

ESPECÍFICOS

- ✓ Evaluar el efecto relajante del EDBac en un modelo *ex vivo* de aorta aislada de rata.
- ✓ Separar los componentes del EDBac a través de un fraccionamiento en columna abierta cromatográfica.
- ✓ Purificar los compuestos obtenidos del fraccionamiento cromatográfico.
- ✓ Caracterizar los componentes aislados por técnicas espectroscópicas.

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIALES Y REACTIVOS

Los reactivos utilizados fueron: Cloruro de carbacol, bitartrato de noradrenalina (NA), NaCl, KCl, KH_2PO_4 , MgSO_4 , CaCl_2 , NaHCO_3 , EDTA y dextrosa. Todos adquiridos en Sigma-Aldrich Co.

RECOLECCIÓN DEL MATERIAL VEGETAL

El material vegetal se recolectó en septiembre del 2015 y enero del 2018 en el poblado de Santa María Ahuacatitlán, Cuernavaca, Morelos; a cargo del Dr. Samuel Enoch Estrada Soto de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM). Posteriormente, la identificación taxonómica se llevó a cabo por la Dra. Irene Perea Arango del Centro de Investigación en Biotecnología (CEIB) de la UAEM. Se realizó la separación del material vegetal en corteza y hoja, se sometió a un proceso de limpieza y secado a temperatura ambiente a la sombra. Una vez que la corteza se encontraba seca, se cortó en trozos más pequeños y posteriormente se fragmentó en un molino manual.

OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS

Para la obtención de los extractos se tomaron 260 g de corteza seca y molida de la colecta de septiembre del 2015 y 1,570 g de la colecta de enero del 2018. Ambas colectas se sometieron a un proceso de maceración exhaustiva con disolventes orgánicos en orden creciente de polaridad (Hexano, CH_2Cl_2 y MeOH) y se les retiró el disolvente cada 72 horas; este proceso se hizo por triplicado. El macerado obtenido, se filtró y concentró para ser eliminado del extracto el disolvente con ayuda de un rotavapor Heidolph G-3, a presión reducida con una bomba de alto vacío.

FRACCIONAMIENTO PRIMARIO BIODIRIGIDO DEL EDBac

En estudios previos el **M. F. Emmanuel Gaona Tovar** realizó el fraccionamiento primario del EDBac. Brevemente, el fraccionamiento se hizo utilizando una columna cromatográfica abierta con gel de sílice, la cual fue eluída con gradiente de polaridad de Hex- CH_2Cl_2 -MeOH para obtener fracciones de 200 mL. Las fracciones primarias obtenidas fueron monitoreadas con luz UV onda corta (254 nm y onda larga, también llamada luz negra (365 nm), lo que permitió reunir las por similitud cromatográfica. Los grupos de fracciones resultantes fueron etiquetadas como F-1 a F-7. De las fracciones primarias F1, F3 y F5 precipitaron de manera espontánea sólidos cristalinos que fueron caracterizados como Dihidrosangunarina, Bocconarborina A y Angolina, respectivamente. Como parte

del presente proyecto de investigación realizamos la evaluación de las fracciones primarias resultantes en el modelo *ex vivo* de aorta de rata precontraída con NA [1 μ M] para establecer el potencial vasorrelajante.

FRACCIONAMIENTO SECUNDARIO POR CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA ABIERTA DEL EDBac

La fracción primaria F4 obtenida del fraccionamiento primario biodirigido del EDBac se sometió a un fraccionamiento secundario por cromatografía en columna abierta, utilizando como fase estacionaria gel de sílice, con un tamaño de partícula de 0.04-0.063 mm de la marca Merck y como fase móvil una mezcla de Hex, CH_2Cl_2 y MeOH en orden creciente de polaridad. Una vez recolectadas las fracciones, se concentraron utilizando un rotavapor Heidolph G-3, a presión reducida con una bomba de alto vacío y se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF). Posteriormente, se observaron con lámpara de UV onda corta (254 nm) y onda larga (365 nm), y se revelaron con sulfato sérico o con revelador de Dragendorff para reunir las de acuerdo a su similitud cromatográfica. Después de esto, se llevó a cabo la recromatografía de las fracciones obtenidas para disminuir el número de las mismas (por similitud cromatográfica), juntar los precipitados obtenidos y determinar su efecto vasorrelajante *ex vivo*.

PURIFICACIÓN DE LOS PRECIPITADOS OBTENIDOS

Una vez que se obtuvieron los precipitados de las fracciones, se procedió a purificarlos, utilizando métodos fisicoquímicos no cromatográficos, como sedimentación, decantación, centrifugación, filtración, precipitación selectiva, cristalización y partición. Esto de acuerdo a las diferencias que existen entre las propiedades físicas de los componentes de una mezcla (punto de ebullición, densidad, solubilidad, entre otras) que presentaron los precipitados obtenidos anteriormente. Para poder monitorear la purificación de los precipitados, se recurrió al uso de métodos cromatográficos, específicamente CCF, revelando con lámpara de UV (onda corta y onda larga).

También se determinó el punto de fusión como criterio de pureza por medio de un equipo automático EZ-MELT, cargando una pequeña cantidad de muestra seca y pulverizada de los compuestos previamente purificados en tubos capilares cerrados de un extremo. Posteriormente, los capilares se introdujeron (con su extremo cerrado en la parte inferior) por el orificio superior de la fuente de calefacción y comenzaron a calentarse. A través del visor se observó el comportamiento de las muestras, se registró la temperatura a la cual comenzaron a aparecer las primeras gotas líquidas y la temperatura a la cual se funden completamente, esto para obtener el intervalo del punto de fusión.

ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS AISLADOS

La identificación estructural se realizó en aquellos compuestos obtenidos de la purificación por precipitación con distintos disolventes que mostraron estar puros, esto a través del monitoreo por CCF y el punto de fusión. Sin embargo, también se tomaron en cuenta las cantidades obtenidas de cada compuesto, ya que, para algunos, las cantidades resultaron ser insignificantes para poder determinar su estructura.

La identificación de las estructuras de los compuestos seleccionados se llevó a cabo utilizando técnicas espectroscópicas como Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C en 1D y 2D.

EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE LAS FRACCIONES Y DE LOS COMPUESTOS PUROS

ANIMALES

Los animales utilizados fueron ratas de la cepa macho, las cuales se mantuvieron en condiciones de bioterio. La investigación se realizó con las especificaciones establecidas por la NOM-062-ZOO-1999, especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

OBTENCIÓN DE LA AORTA DE RATA

Para obtener el tejido (anillos de aorta), los animales se sacrificaron en una cámara saturada con éter etílico. Posteriormente, se les realizó la disección abdominal torácica. Una vez que se extrajo el tejido de interés, se colocó en solución fisiológica de Ringer-Krebs a 37°C , esto para mantener las condiciones fisiológicas. Para su limpieza, se le retiró la mayor cantidad de tejido conectivo, evitando dañar el tejido endotelial. Ya que estuvieron limpios, se cortaron en segmentos de aproximadamente 3 a 5 mm.

Cuando fue necesario retirar el tejido endotelial, se hizo de manera mecánica.

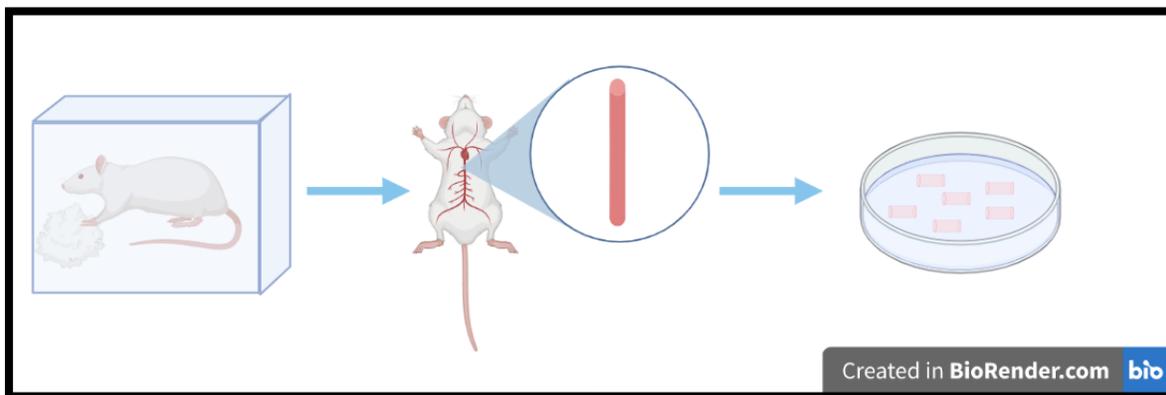


Figura 7. Esquema general de la disección y obtención de aorta de rata. Creado con BioRender.com

SISTEMA DE DETERMINACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE, REGISTRO DE DATOS

La determinación del efecto vasorrelajante se hizo en el modelo *ex vivo*, que consta de cámaras de incubación con las siguientes condiciones fisiológicas: solución Ringer-Krebs a temperatura constante de 37°C, a pH de 7.4 y con burbujeo constante de gas carbógeno (O₂/CO₂, 95:5%), en las cuales se colocaron los anillos de aorta previamente limpios y cortados, cada anillo se encuentra sujetado con un gancho de metal, de un extremo al fondo de la cámara y del otro extremo a un transductor de fuerza grass modelo FT 03, que es el encargado de emitir los registros y enviarlos a un polígrafo BIOPAC systems UIM 100 C.

EVALUACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE

La evaluación del efecto consta de 3 etapas: estabilización, sensibilización y evaluación. Una vez que los anillos de aorta se colocaron en las cámaras de incubación con las especificaciones antes mencionadas y fueron sometidos a tensión basal de 3 g de fuerza, comenzó la etapa de estabilización, que duró 30 minutos aproximadamente y comprendió una serie de ajustes de la tensión basal ejercida al tejido. En la siguiente etapa, la sensibilización, el tejido se sometió a tres contracciones de 15 minutos aproximadamente con NA [0.1 µM] a intervalos de 30 minutos, al final de la última contracción se agregó Carbacol [1 µM] con la función de verificar presencia de endotelio en el tejido. Después de cada contracción realizada, el tejido se lavó con la solución Ringer-Krebs para recuperar el nivel basal. En la última etapa, la evaluación, los anillos de aorta que estaban

colocados en las cámaras de incubación, fueron puestos en contacto con las fracciones del EDBac y con los compuestos puros aislados.

Al finalizar la evaluación, se construyeron curvas concentración-respuesta (CCR) con el programa AcqKnowledge (BIOPAC, INC, USA).

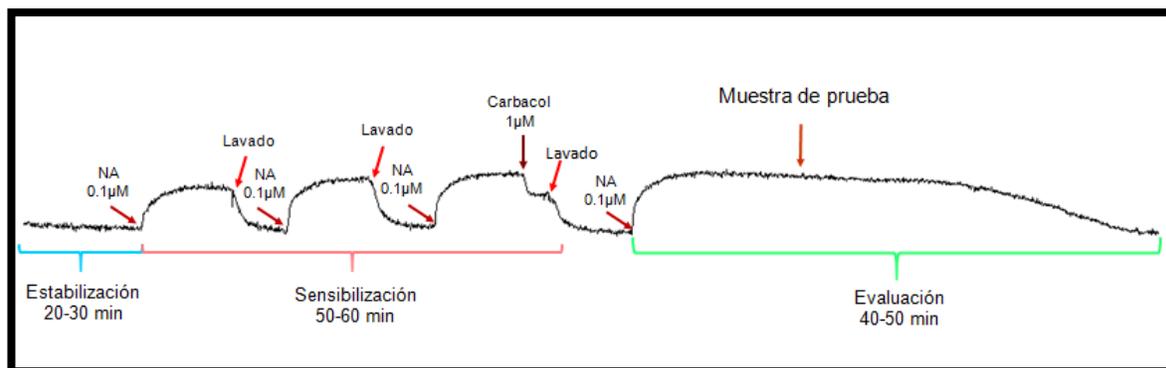


Figura 8. Esquema general de la evaluación del efecto relajante en aorta aislada de rata.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En estudios previos, el **M. F. Emmanuel Gaona Tovar (2018)** obtuvo tres extractos (hexánico, diclorometánico y metanólico) vía maceración de la corteza y las hojas por separado de *B. arborea*, de los cuales, los extractos diclorometánico y metanólico presentaron similitud del contenido metabólico al observarse por CCF. Adicionalmente, se realizó un estudio fitoquímico biodirigido a través de un fraccionamiento primario en columna abierta del EDBac, resultando 7 fracciones finales (**Tabla 3**), lo que permitió la obtención de 3 compuestos puros que fueron caracterizados por RMN como: Dihidrosanguinarina, Bocconarborina A y Angolina (**Figura 9**); esto a partir de fracciones que precipitaron de forma espontánea y que posteriormente fueron purificadas por la técnica de par de disolventes. En la **Tabla 4**, se muestran las fracciones de donde provienen los compuestos purificados y el peso que se obtuvo de cada uno:

Tabla 3. Fracciones finales obtenidas del fraccionamiento primario en columna abierta del EDBac.

Tubo	Fracción	Peso (g)
F1	1 – 93	1.1831
F2	94 – 257	7.3013
F3	258 – 308	1.6938
F4	309 – 324	7.3966
F5	325 – 361	1.338
F6	362 – 365	0.3563
F7	360 – 484	7.6212

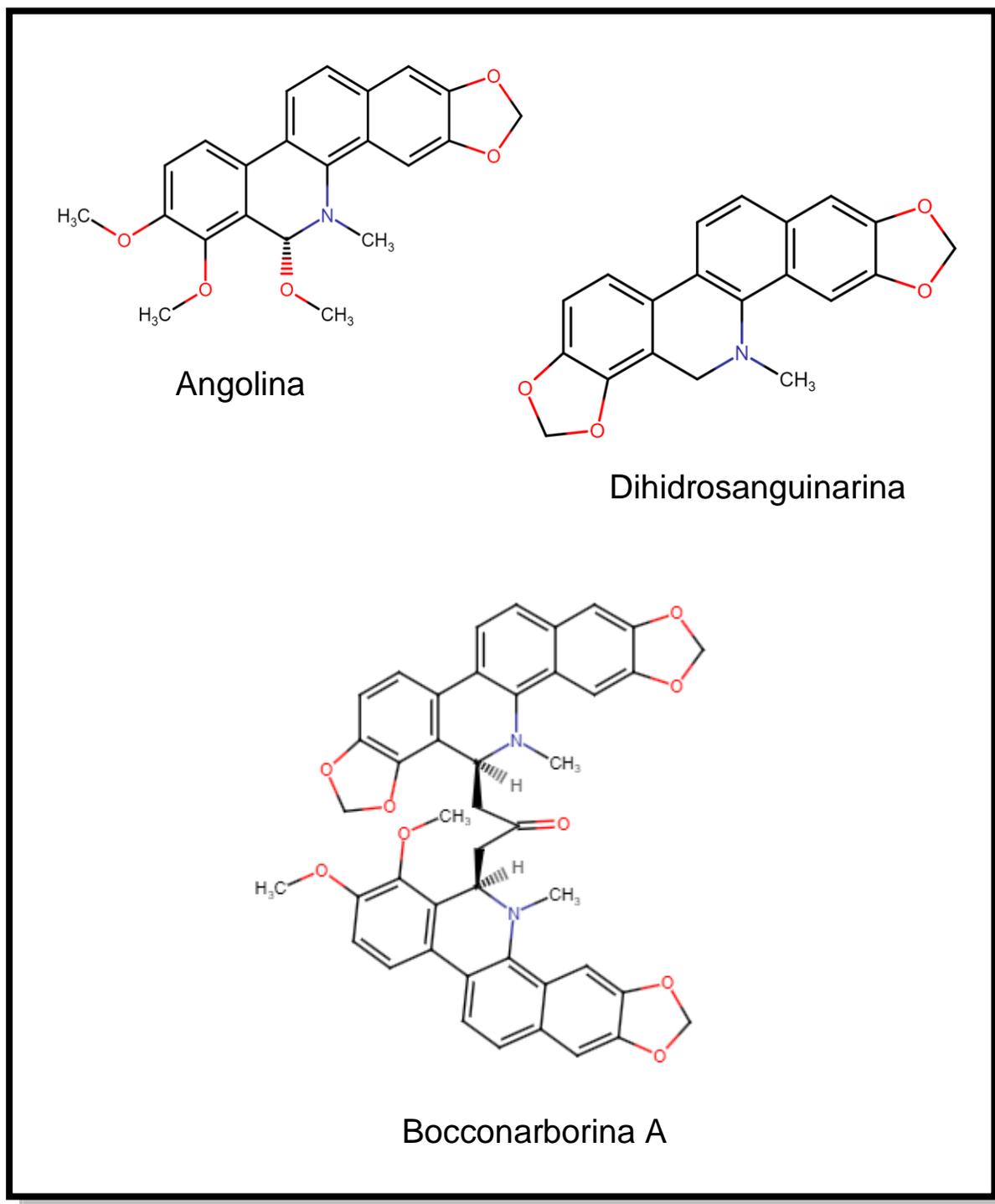


Figura 9. Estructuras químicas de los compuestos puros obtenidos del fraccionamiento primario del EDBac. **Creado con Fisher Scientific.**

Tabla 4. Compuestos obtenidos por precipitación espontánea del fraccionamiento primario en columna abierta del EDBac.

Tubo	Fracción	Nombre del compuesto	Peso (mg)
F1	29 - 93	Dihidrosanguinarina	240.6
F3	232 - 241	Bocconarborina A	260
F5	344 - 360	Angolina	199.4

Con los antecedentes encontrados en la literatura y los resultados reportados por el **M. F. Emmanuel Gaona Tovar (2018)** se decidió llevar a cabo un estudio fitoquímico biodirigido de las 7 fracciones finales del EDBac, con la finalidad de estudiar las que presentaran mayor efecto vasorrelajante en un modelo *ex vivo* de aorta de rata, y así, aislar e identificar algunos compuestos responsables de la actividad farmacológica ya descrita.

DETERMINACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE DE LAS FRACCIONES FINALES DEL FRACCIONAMIENTO PRIMARIO DEL EDBAC

Se determinó el efecto vasorrelajante de las 7 fracciones finales obtenidas del fraccionamiento primario del EDBac, evaluándose en el modelo *ex vivo* de aorta de rata a una concentración de [256 µg/mL], esto con la finalidad de seleccionar la fracción con mayor efecto relajante para posteriormente llevar a cabo el fraccionamiento secundario.

Las 7 fracciones se evaluaron en anillos de aorta de rata con endotelio y sin endotelio; tomando en cuenta que el endotelio vascular forma la superficie interna de los vasos sanguíneos y que libera una gran variedad de sustancias, incluyendo sustancias vasoactivas que regulan el tono vascular, la presión sanguínea y el flujo sanguíneo local (**Carvajal, C., 2017**).

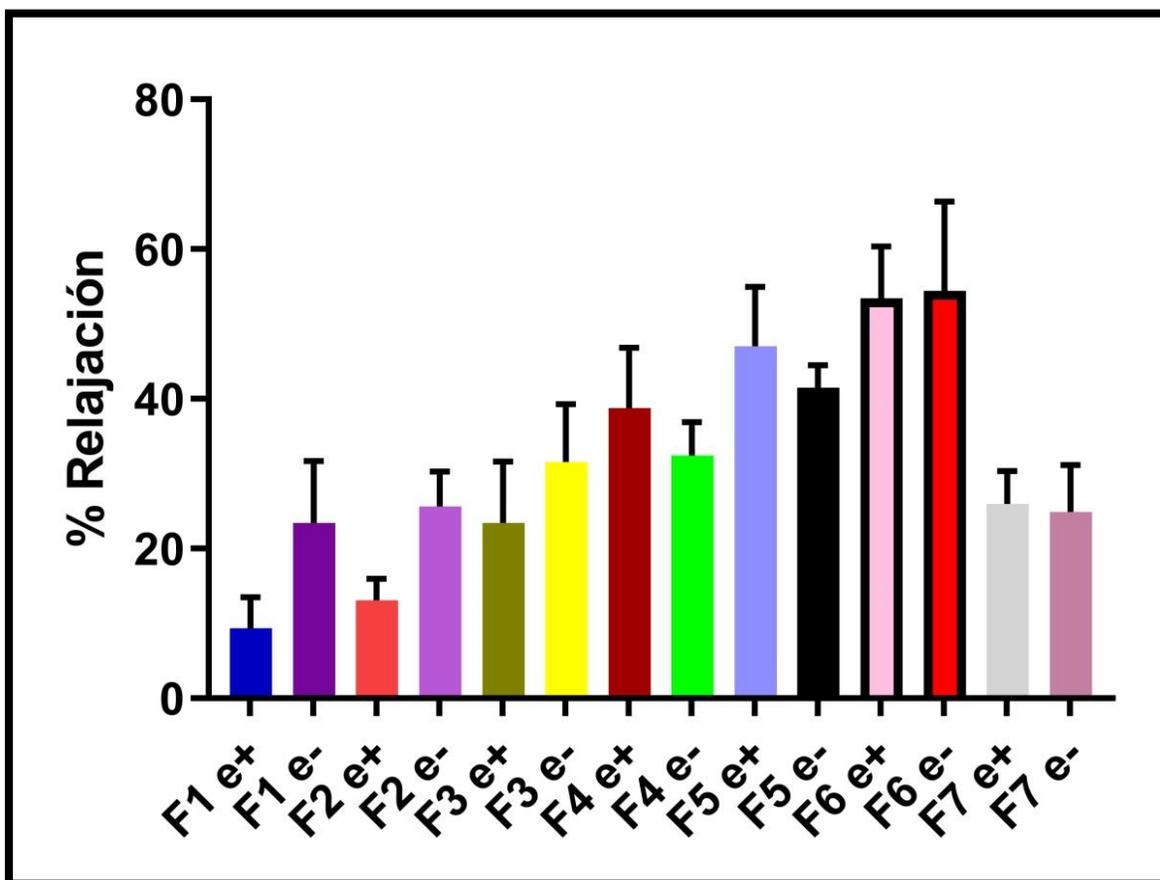


Figura 10. Evaluación del efecto vasorrelajante de las fracciones finales del fraccionamiento primario del EDBac sobre anillos de aorta aislada de rata en presencia y ausencia de endotelio.

En la **Figura 10** podemos observar que las fracciones que presentaron mayor efecto vasorrelajante fueron la F4, F5 y F6. Sin embargo, otro criterio importante a considerar fue la cantidad, en gramos, que se tenía de cada fracción. En este sentido, se eligió la F4 (7.3966 g), al ser una de las más activas y con mayor rendimiento para seguir con el estudio biodirigido de la misma a través de un fraccionamiento secundario por columna abierta. Es importante destacar que, de la F-3, que resultó medianamente activa se obtuvo Dihidrosanguinarina, de la F5 (que fue las fracciones más activas) se obtuvo Angolina y de la F7 (que mostró poca actividad) se aisló Bocconarborina A, respectivamente.

FRACCIONAMIENTO FITOQUÍMICO POR CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA ABIERTA DE LA FRACCIÓN F4 DEL EDBAC

La fracción F4 del extracto diclorometánico se sometió al estudio fitoquímico biodirigido a través de un fraccionamiento secundario en cromatografía en columna abierta, utilizando 6.3966 g de muestra; usando como fase estacionaria gel de sílice (30 g) y como fase móvil los siguientes disolventes: Hexano, CH₂Cl₂ y MeOH (con proporciones en orden creciente de polaridad), comenzando con un sistema 90:10 Hexano/CH₂Cl₂ y terminando con un sistema de 100% MeOH. Cada fracción se recolectó de 100 mL.

Finalmente se recolectaron 871 fracciones, mismas que se reunieron en un total de 9 fracciones agrupadas de acuerdo con sus características fisicoquímicas y cromatográficas en capa fina como se observa en la **Tabla 5**:

Tabla 5. Fracciones finales del Fraccionamiento secundario de la (F IV) del EDBac.

Fracciones de las que provienen	Fracción final (código)	Peso (g)
F1 – F392	F4-1	1.043
F393 – F404	F4-2	5
F407 – F578	F4-3	0.2846
F579 – F580	F4-4	0.1736
F581 – F584	F4-5	0.3922
F585 – F677	F4-6	1.246
F678 – F690	F4-7	0.0853
F691 – F762	F4-8	0.9765
F763 – F871	F4-9	1.253

PURIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS

De las fracciones secundarias F4-2 y F4-3 y de las F4-5 y F4-6 (**Tabla 6**) precipitaron de manera espontánea compuestos cristalinos de diferentes tonalidades, los cuales fueron purificados a través de dos métodos: precipitación selectiva y decantación. Así, los precipitados se disolvieron con CH₂Cl₂, se dejaron reposar hasta que se formó sedimento en el fondo del tubo de ensayo y se decantó el disolvente; posteriormente, se les agregó Hexano y algunas gotas de MeOH, se volvieron a dejar reposar y finalmente se volvieron a decantar. Cada vez que se repitió el procedimiento, los precipitados se monitorearon a través de

CCF para determinar el grado de pureza, se utilizaron dos sistemas de fase móvil (Hexano:Acetato de etilo, 50:50) y (Hexano:CH₂Cl₂:MeOH, 50:50:1).

Después de repetir en varias ocasiones el procedimiento descrito, se purificaron 4 compuestos. **En la Tabla 6** se especifica de qué fracciones provienen, así como el rendimiento obtenido.

Tabla 6. Fracciones de donde provienen los compuestos puros, peso de los compuestos puros y rendimientos del fraccionamiento secundario de la F4 del EDBac.

Fracción	Fracciones de las que proviene	Nombre del compuesto	Peso (g)	Rendimiento (%)
F4-2	182 – 406	Oxisanguinarina	0.1761	2.75
F4-3	407 – 555			
F4-5	579 – 580	Oxiqueleritrina	0.109	1.70
F4-6	581 – 584			

AISLAMIENTO DE OXISANGUINARINA

Su aislamiento se llevó a cabo a partir de las fracciones F4-2 y F4-3 [Hex:CH₂Cl₂ (45:55) y Hex:CH₂Cl₂ (40:60)] y se purificó mediante una serie de lavados con CH₂Cl₂, haciéndose precipitar con Hexano, se dejaron evaporar los disolventes y así sucesivamente hasta que se obtuvo un sólido fino grisáceo. Se utilizó CCF para monitorear el grado de purificación del compuesto. Al observar la placa bajo la luz UV, presentó en onda corta (254 nm) un color negro tenue y en onda larga (365 nm) un color azul brillante; las bandas que se encuentran en la parte superior se deben a compuestos minoritarios en el proceso de purificación. También se determinó el punto de fusión utilizando un equipo automático EZ-MELT; el cual llega a un punto máximo de 280° C, el compuesto a esa temperatura no se fundió, por lo tanto, su punto de fusión es mayor a esa temperatura, tal como lo reportado por **Arellano, 2019** (> 300° C).



Figura 12. Compuesto Oxisanguinarina después del proceso de purificación. Se observa un color grisáceo.

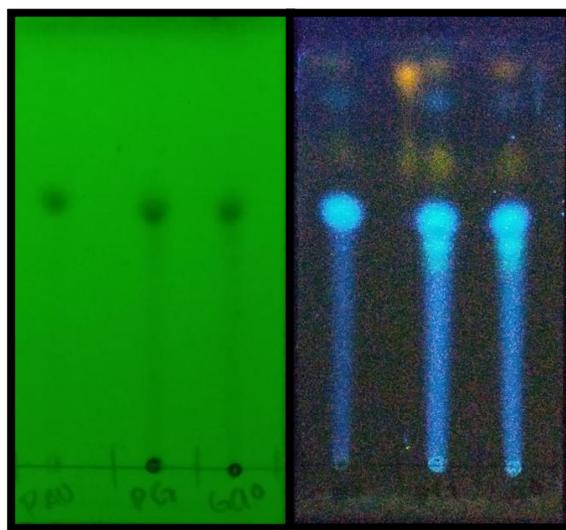


Figura 11. Cromatografía en capa fina del compuesto Oxisanguinarina. Se observan bandas color negro tenue en onda corta (254 nm) y bandas color azul brillante en onda larga (365 nm). Las placas se corrieron en fase móvil Hexano:Acetato de etilo:MeOH (48:48:4).

AISLAMIENTO DE OXIQUELERITRINA

Su aislamiento se llevó a cabo a partir de las fracciones F4-5 y F4-6 [CH_2Cl_2 (100) y $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (98:2)] Se purificaron de la misma forma que la Oxisanguinarina, por medio de lavados con CH_2Cl_2 y precipitación con Hexano, para posteriormente dejar evaporar los disolventes hasta obtener un sólido fino blanco-anaranjado. Durante el monitoreo para rectificar su grado de pureza por cromatografía en capa fina, al revelar la placa bajo la luz UV en onda corta (254 nm) presentó un color negro intenso y en onda larga (365 nm) es casi imperceptible. Sin embargo, se observó un color amarillo tenue en el punto de aplicación. Complementario a esto, también se determinó el punto de fusión con el equipo automático EZ-MELT, resultando ser mayor a 280°C ($> 300^\circ\text{C}$).



Figura 14. Compuesto Oxiqueleritrina después del proceso de purificación. Se observa un color blanco-anaranjado.

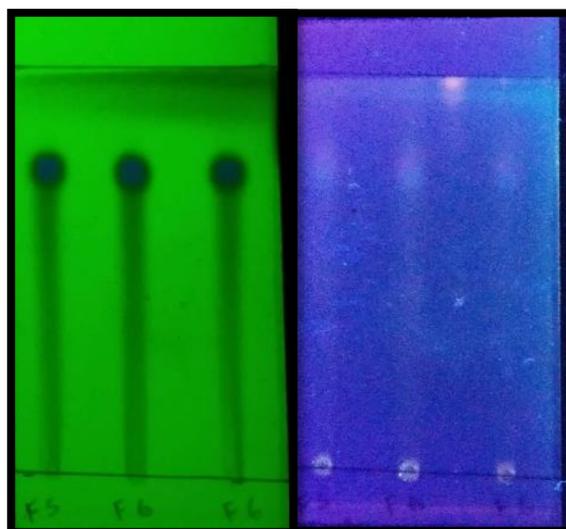


Figura 13. Cromatografía en capa fina del compuesto Oxiqueleritrina. Se observan bandas color negro intenso en onda corta (254 nm) y bandas casi imperceptibles en onda larga (365 nm). Las placas se corrieron en fase móvil Hexano:Acetato de etilo:MeOH (48:48:4).

ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE OXISANGUINARINA

Para poder determinar que el compuesto puro de la F4-2 y F4-3 se trataba de Oxisanguinarina, se utilizaron técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^1H ^{13}C en 1D y 2D.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ^1H

En la literatura se encuentran reportados los desplazamientos químicos de ^1H para Oxisanguinarina (**Arellano, 2019**). Por lo tanto, los desplazamientos químicos obtenidos se compararon con los descritos previamente.

Tabla 7. Desplazamientos químicos obtenidos de RMN de ^1H 600 MHz de Oxisanguinarina.

^1H	Desplazamiento (δ) Experimental	^1H	Desplazamiento (δ) Arellano, 2019
H-12	7.97 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz)	H-12	7.98 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz)
H-11	7.53 (d, 1H, $J = 8$ Hz)	H-11	7.54 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz)
H-10	7.76 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz)	H-10	7.76 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz)
H-9	7.24 (d, 1H, $J = 9$ Hz)	H-9	7.25 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz)
H-4	7.56 (s, 1H)	H-4	7.56 (s, 1H)
H-1	7.16 (s, 1H)	H-1	7.16 (s, 1H)
OCH ₂ O	6.27 (s, 2H)	OCH ₂ O	6.28 (s, 2H)
OCH ₂ O	6.10 (s, 2H)	OCH ₂ O	6.10 (s, 2H)
N-CH ₃	3.91 (s, 3H)	N-CH ₃	3.91 (s, 3H)

En el espectro de RMN de ^1H 600 MHz se observa un patrón de señales características de compuestos de tipo Benzofenantridinas; en la tabla 7, se resumen de forma concreta las señales identificadas. En la región de radiofrecuencia baja (entre 7 y 8 ppm) se observan las señales dobles de los grupos aromáticos que pertenecen a los protones H-12 (δ 7.97), H-11 (δ 7.53), H-10 (δ 7.76) y H-9 (δ 7.24). En la misma región, de los grupos aromáticos, se observan dos señales simples que corresponden a los protones H-4 (δ 7.56) y H-1 (δ 7.16). También se observan dos señales simples en δ 6.27 y δ 6.10 que corresponden a los dos grupos dioximetileno (OCH₂O). Finalmente, en la región de radiofrecuencia alta, se observa una señal simple en δ 3.91 que pertenece al protón del metilo unido a un nitrógeno (N-CH₃).

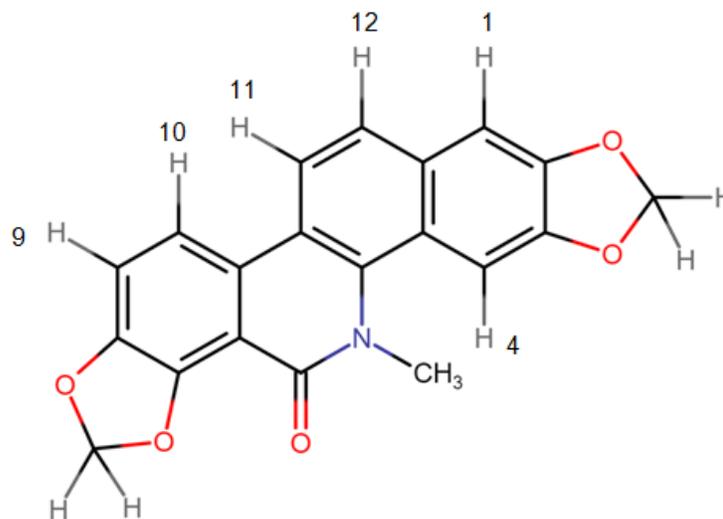


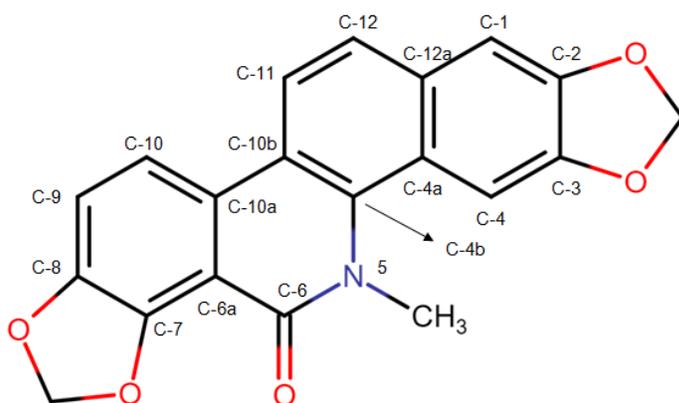
Figura 15. Protones determinados en Oxisanguinarina, a través de la RMN de ¹H.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ¹³C

La determinación y asignación de los carbonos de Oxisanguinarina se hizo por RMN 600 MHz. En la **Tabla 8** se describen los desplazamientos químicos obtenidos del espectro de ¹³C 150 MHz para Oxisanguinarina:

Tabla 8. Desplazamientos químicos obtenidos de RMN de ^{13}C 150 MHz de Oxisanguinarina.

^{13}C	Desplazamiento (δ)
C-12	118.6
C-12a	121.1
C-11	123.5
C10	115.4
C-10a	128.7
C-10b	117.2
C-9	113.1
C-8	147.6
C-7	147.7
C-6	162.6
C-6a	110.8
C-4	102.4
C-4a	131.8
C-4b	135.5
C-3	147.5
C-2	147.1
C-1	104.6
OCH ₂ O	102.8
OCH ₂ O	101.2
N-CH ₃	40.8

**Figura 16.** Carbonos determinados en Oxisanguinarina, a través de la RMN de ^{13}C .

RMN 2D. COSY (COrrrelations Spectroscopy)

Se utilizó el método COSY para encontrar las relaciones homonucleares a un enlace de distancia (^1H - ^1H). En la **Tabla 9** se muestran las interacciones obtenidas en el espectro COSY:

Tabla 9. Interacciones observadas (^1H - ^1H) en el espectro COSY.

^1H (δ)	^1H (δ)
(H-9) 7.24	(H-10) 7.76
(H-11) 7.53	(H-12) 7.97

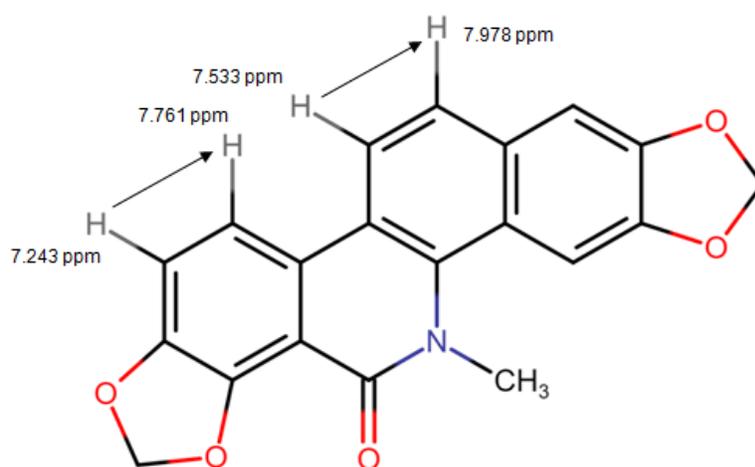


Figura 17. Interacciones observadas (^1H - ^1H) en Oxisanguinarina, a través del espectro COSY.

Como se puede observar en la **Tabla 9** y en la **Figura 17**, existen dos interacciones protón - protón en la molécula, entre el H-9 (δ 7.24) y el H-10 (δ 7.76); y entre el H-11 (δ 7.53) y el H-12 (δ 7.97). Con este análisis se confirma la determinación de Oxisanguinarina, ya que son las únicas dos interacciones protón - protón a un enlace de distancia que se pueden observar en la molécula.

RMN 2D. HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence)

El método HSQC se llevó a cabo para determinar las correlaciones entre dos tipos diferentes de núcleos a un enlace de distancia (^1H - ^{13}C). En la **Tabla 10** se presentan las correlaciones obtenidas en el espectro HSQC:

Tabla 10. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en el espectro HSQC.

^1H (δ)	HSQC (δ) Carbonos con los que se correlacionan
(H-12) 7.97	(C-12) 118.6
(H-11) 7.53	(C-11) 123.5
(H-10) 7.76	(C-10) 115.4
(H-9) 7.24	(C-9) 113.1
(H-4) 7.56	(C-4) 102.4
(H-1) 7.16	(C-1) 104.6
(OCH ₂ O) 6.27	102.8
(OCH ₂ O) 6.10	101.2
(N-CH ₃) 3.91	(N-CH ₃) 40.8

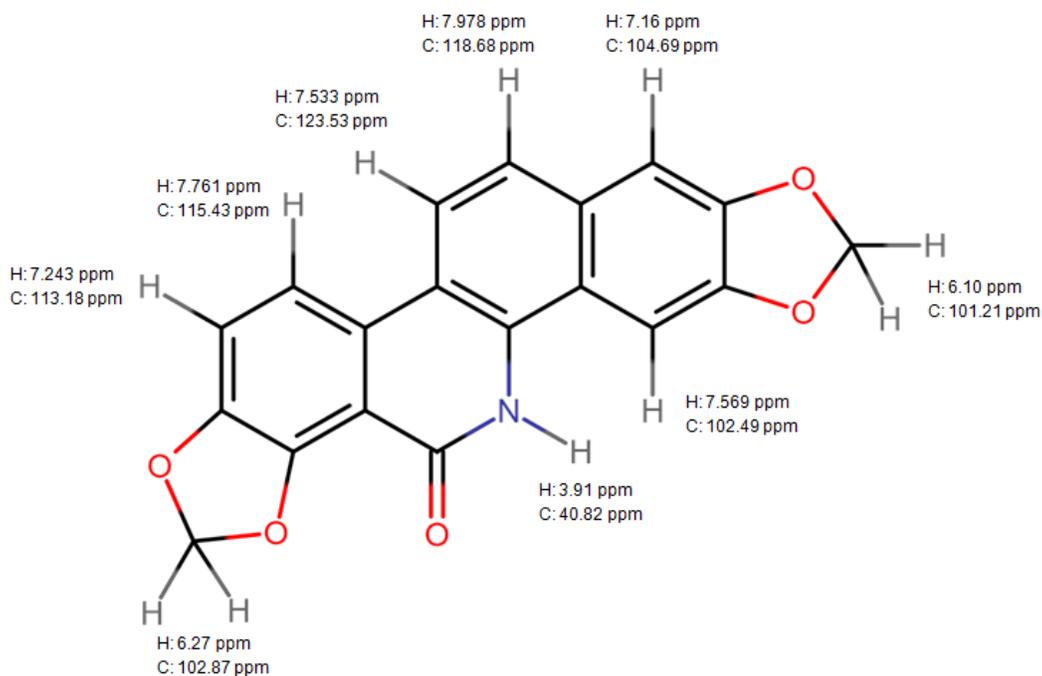


Figura 18. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en Oxisanguinarina, a través del espectro HSQC.

El análisis del método HSQC ofrece un enfoque informativo muy importante para la asignación de señales que se hizo anteriormente en los espectros RMN de ^1H y de ^{13}C , por lo tanto, se confirmó que la asignación de protones y de carbonos fue acertada, además de que la correlación entre ^1H y ^{13}C a un enlace de distancia si pertenece a Oxisanguinarina.

RMN 2D. HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)

Se utilizó el método HMBC para determinar las correlaciones entre protones y carbonos que están separados por dos o tres enlaces de distancia (^1H - ^{13}C). En la **Tabla 11** se presentan las correlaciones obtenidas en el espectro HMBC:

Tabla 11. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en el espectro HMBC.

^1H (δ)	HMBC (δ) Carbonos con los que se correlacionan
OCH ₂ O 6.10	(C-7) 147.7
OCH ₂ O 6.27	(C-3) 147.5
H-12 7.97	(C-10a) 128.7, (C-4a) 131.8, (C-4b) 135.5
H-11 7.53	(C-1) 104.6, (C-10b) 117.2, (C-12a) 121.1
H-10 7.76	(C-6a) 110.8, (C-10b) 117.2, (C-7) 147.7
H-9 7.24	(C-10a) 128.7, (C-7) 147.7
H-4 7.56	(C-4a) 131.8, (C-4b) 135.5, (C-3) 147.5
H-1 7.16	(C-12a) 121.1, (C11) 123.5, (C3) 147.5
N-CH ₃ 3.91	(C4) 102.4, (C4b) 135.5, (C6) 162.6

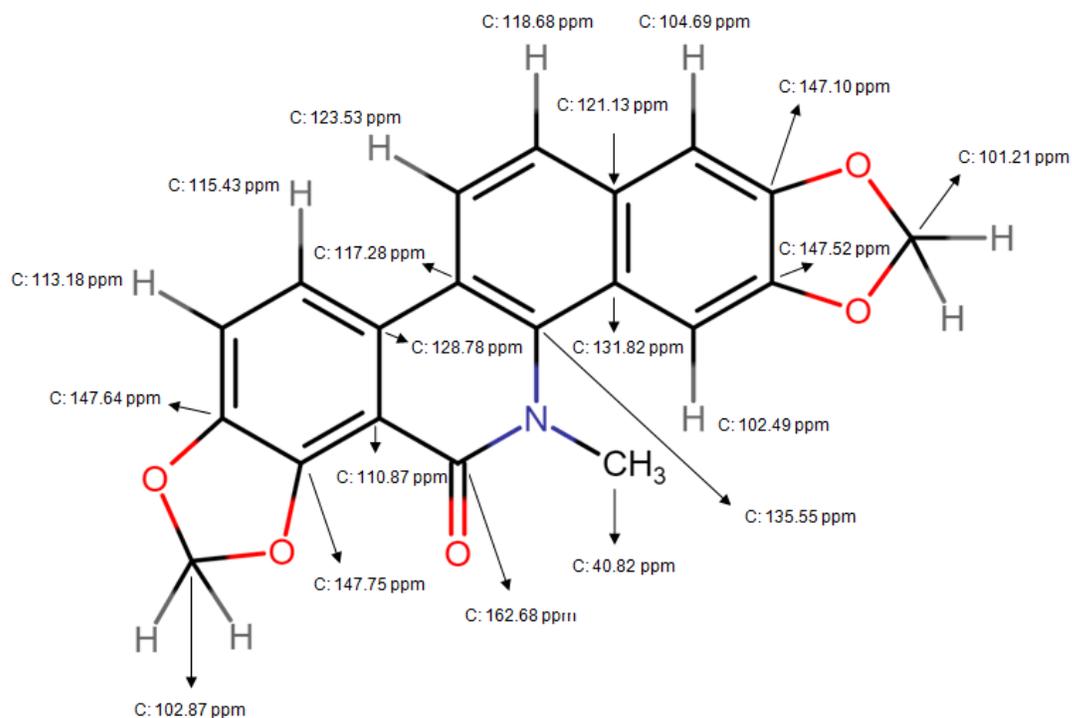


Figura 19. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en Oxisanguinarina, a través del espectro HMBC.

Finalmente, con el análisis de HMBC, que da información de las correlaciones (^1H - ^{13}C) a varios enlaces de distancia, se corrobora que la asignación de protones y carbonos fue acertada, las interacciones y correlaciones fueron las que pertenecen a la molécula Oxisanguinarina.

ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE OXIQUELERITRINA

Para poder determinar que el compuesto puro de la F4-5 y F4-6 se trataba de oxiqueleritrina, se utilizaron técnicas espectroscópicas, como Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C ; para complementar la información también se realizaron experimentos de RMN de 1D y 2D.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ^1H

En la literatura no se encontró reportada la caracterización del compuesto Oxiqueleritrina, sin embargo, con base en los desplazamientos obtenidos Oxisanguinarina, y algunos compuestos reportados y caracterizados, como 6-

Metoxidihidroqueleritrina, además de analizar los compuestos de tipo Benzofenantridinas reportados por **Xuelong Yu et al., 2014**; se determinó que el compuesto aislado y purificado y caracterizado se trataba de Oxiqueleritrina, por lo tanto, en la **Tabla 12** se muestran los desplazamientos químicos de ^1H :

Tabla 12. Desplazamientos químicos obtenidos de RMN de ^1H 600 MHz de Oxiqueleritrina.

^1H	Desplazamiento (δ) Experimental
H-12	7.31 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz)
H-11	7.73 (d, 1H, $J = 8$ Hz)
H-10	6.79 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz)
H-9	6.54 (d, 1H, $J = 9$ Hz)
H-4	7.19 (s, 1H)
H-1	7.08 (s, 1H)
OCH ₂ O	6.08 (s, 2H)
OCH ₃	3.92 (s, 3H)
OCH ₃	3.89 (s, 3H)
N-CH ₃	2.99 (s, 3H)

En el espectro de RMN de ^1H 600 MHz se observa el patrón de señales características de compuestos de tipo Benzofenantridinas. En la región de radiofrecuencia baja (entre 7 y 8 ppm) se observan las señales dobles de los grupos aromáticos que pertenecen a los protones H-12 (δ 7.31), H-11 (δ 7.73), H-10 (δ 6.79) y H-9 (δ 6.54). En la misma región, de los grupos aromáticos, se observan dos señales simples que corresponden a los protones H-4 (δ 7.19) y H-1 (δ 7.08). Para este compuesto, sólo se observa una señal simple en 6.08 δ ppm que corresponde al único grupo dioximetileno (OCH₂O) presente en la estructura. En la región de radiofrecuencia alta, se observan dos señales simples en δ 3.92 y δ 3.89 que corresponden a los grupos metoxilos (OCH₃). Finalmente aparece una señal simple también en la región de radiofrecuencia alta, con un desplazamiento de δ 2.99 que pertenece al protón del metilo unido a un nitrógeno (N-CH₃).

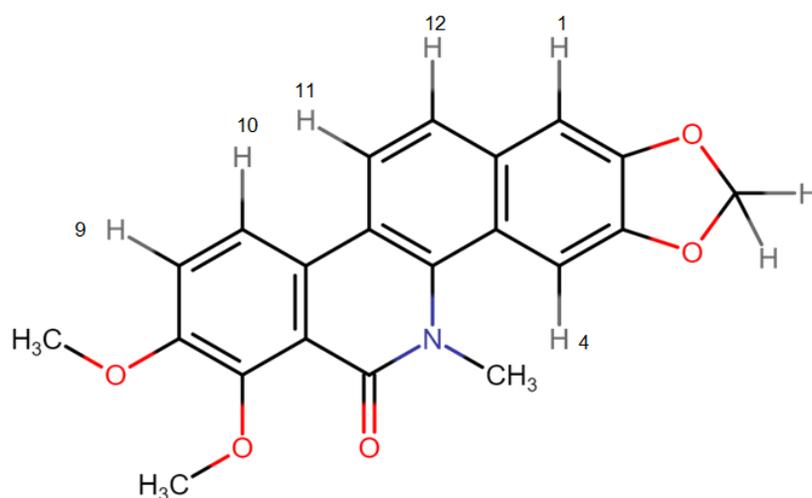


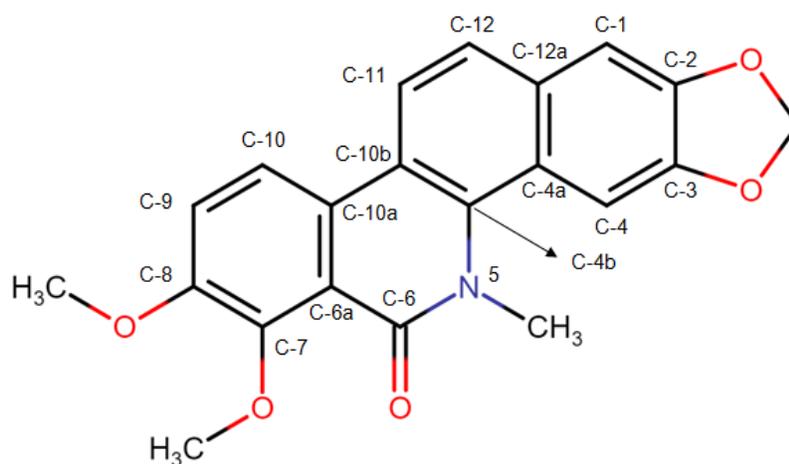
Figura 20. Protones determinados en Oxiqueleritrina, a través de la RMN de ¹H.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ¹³C

La determinación y asignación de los carbonos de Oxiqueleritrina se hizo por RMN 600 MHz. En la **Tabla 13** se describen los desplazamientos químicos obtenidos del espectro de ¹³C 150 MHz para Oxiqueleritrina:

Tabla 13. Desplazamientos químicos obtenidos de RMN de ^{13}C 150 MHz de Oxiqueleritrina.

^{13}C	Desplazamiento (δ)
C-12	127.1
C-12 ^a	128.7
C-11	127.4
C10	125.2
C-10 ^a	118.6
C-10b	133.3
C-9	104.2
C-8	135.7
C-7	152.0
C-6	164.4
C-6 ^a	146.6
C-4	106.6
C-4 ^a	131.2
C-4b	135.6
C-3	149.3
C-2	148.1
C-1	99.3
OCH ₂ O	101.2
OCH ₃	55.5
OCH ₃	61.3
N-CH ₃	33.0

**Figura 21.** Carbonos determinados en Oxiqueleritrina, a través de la RMN de ^{13}C .

RMN 2D. COSY (COrrrelations Spectroscopy)

Se utilizó el método COSY para encontrar las relaciones homonucleares a un enlace de distancia (^1H - ^1H). En la **Tabla 14** se muestran las interacciones obtenidas en el espectro COSY:

Tabla 14. Interacciones observadas (^1H - ^1H) en el espectro COSY.

^1H (δ)	^1H (δ)
(H-9) 6.54	(H-10) 6.79
(H-11) 7.73	(H-12) 7.31

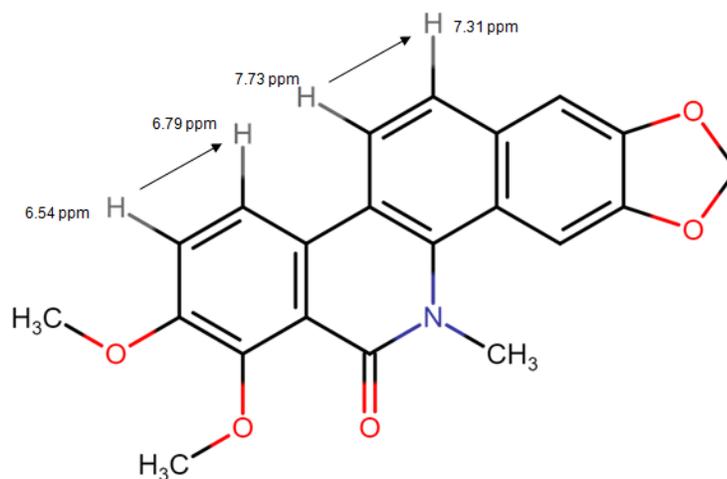


Figura 22. Interacciones observadas (^1H - ^1H) en Oxiquelitrina, a través del espectro COSY.

Como se puede observar en la **Tabla 14** y en la **Figura 22**, existen dos interacciones protón - protón en la molécula. Una entre el H-9 (δ 6.54) y el H-10 (δ 6.79); y otra entre el H-11 (δ 7.73) y el H-12 (δ 7.31). Con esto análisis se confirma la determinación de Oxiquelitrina, ya que son las únicas dos interacciones protón - protón a un enlace de distancia que se pueden observar en la molécula.

RMN 2D. HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence)

El método HSQC se llevó a cabo para determinar las correlaciones entre dos tipos diferentes de núcleos a un enlace de distancia (^1H - ^{13}C). En la **Tabla 15** se presentan las correlaciones obtenidas en el espectro HSQC:

Tabla 15. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en el espectro HSQC.

^1H (δ)	HSQC (δ) Carbonos con los que se correlacionan
(H-12) 7.31	(C-12) 127.1
(H-11) 7.73	(C-11) 127.4
(H-10) 6.79	(C-10) 125.2
(H-9) 6.54	(C-9) 104.2
(H-4) 7.19	(C-4) 106.6
(H-1) 7.08	(C-1) 99.3
(OCH ₂ O) 6.08	(OCH ₂ O) 101.2
(OCH ₃) 3.92	(OCH ₃) 55.5
(OCH ₃) 3.89	(OCH ₃) 61.3
(N-CH ₃) 2.99	(N-CH ₃) 33.0

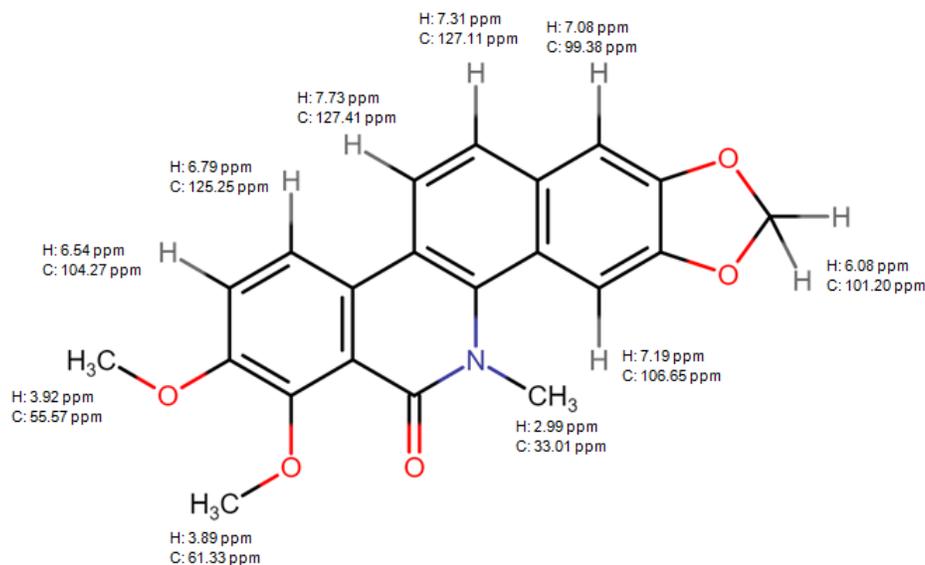


Figura 23. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en Oxiqueleritrina, a través del espectro HSQC.

RMN 2D. HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)

Se utilizó el método HMBC para determinar las correlaciones entre protones y carbonos que están separados por dos o tres enlaces de distancia (^1H - ^{13}C). En la **Tabla 16** se presentan las correlaciones obtenidas en el espectro HMBC:

Tabla 16. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en el espectro HMBC.

^1H (δ)	HMBC (δ) Carbonos con los que se correlacionan
(OCH ₂ O) 6.08	(C-2) 148.1
(OCH ₃) 3.92	(C-8) 135.7
(OCH ₃) 3.89	(C-7) 152.0
(H-12) 7.31	(C-4a) 131.2
(H-11) 7.73	(C-12a) 128.7, (C-10b) 133.3
(H-10) 6.79	(C-6a) 146.6, (C-8) 135.7
(H-9) 6.54	(C-10a) 118.6, (C-8) 135.7
(H-4) 7.19	(C-2) 148.1, (C-12a) 128.7
(H-1) 7.08	(C-2) 148.1, (C-4a) 131.2
(N-CH ₃) 2.99	(C-4b) 135.6, (C-6) 164.4

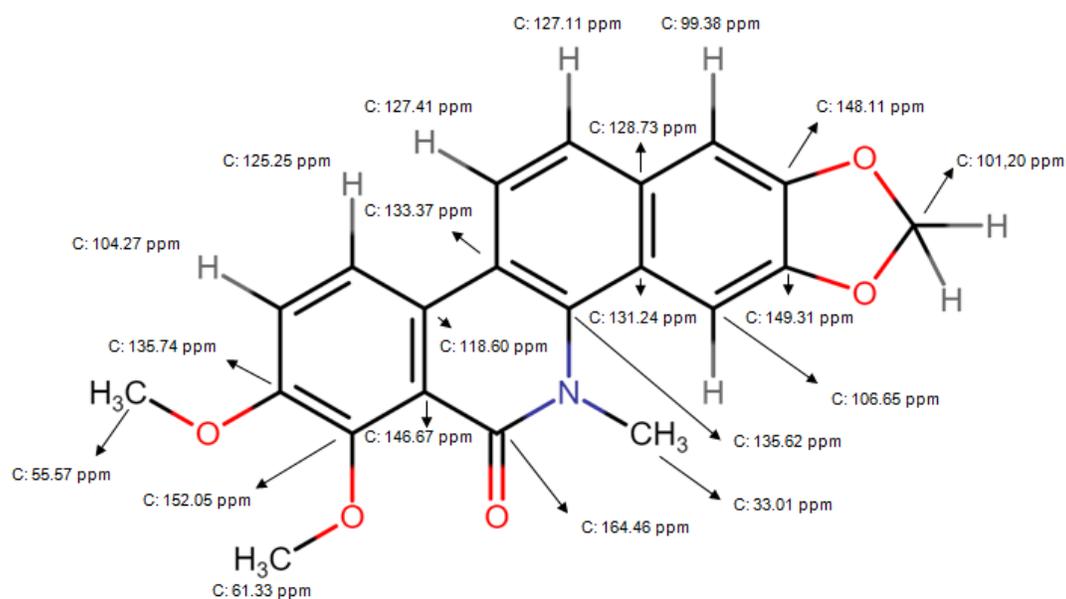


Figura 24. Correlaciones observadas (^1H - ^{13}C) en Oxiquelertina, a través del espectro HMBC.

Con el análisis obtenido de HMBC, que aporta información de las correlaciones (^1H - ^{13}C) a varios enlaces de distancia, se corrobora que la asignación de protones y carbonos fue acertada, las interacciones y correlaciones fueron las que pertenecen a la molécula Oxiqueleritrina.

RMN 2D. DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)

Se utilizó con el objetivo de obtener una serie de diagramas a partir de un espectro de carbono ^{13}C , en donde, por separado, se trazan señales correspondientes a los grupos metilo (CH_3), metileno (CH_2) y metino (CH). En la **Tabla 17** se presentan los resultados obtenidos:

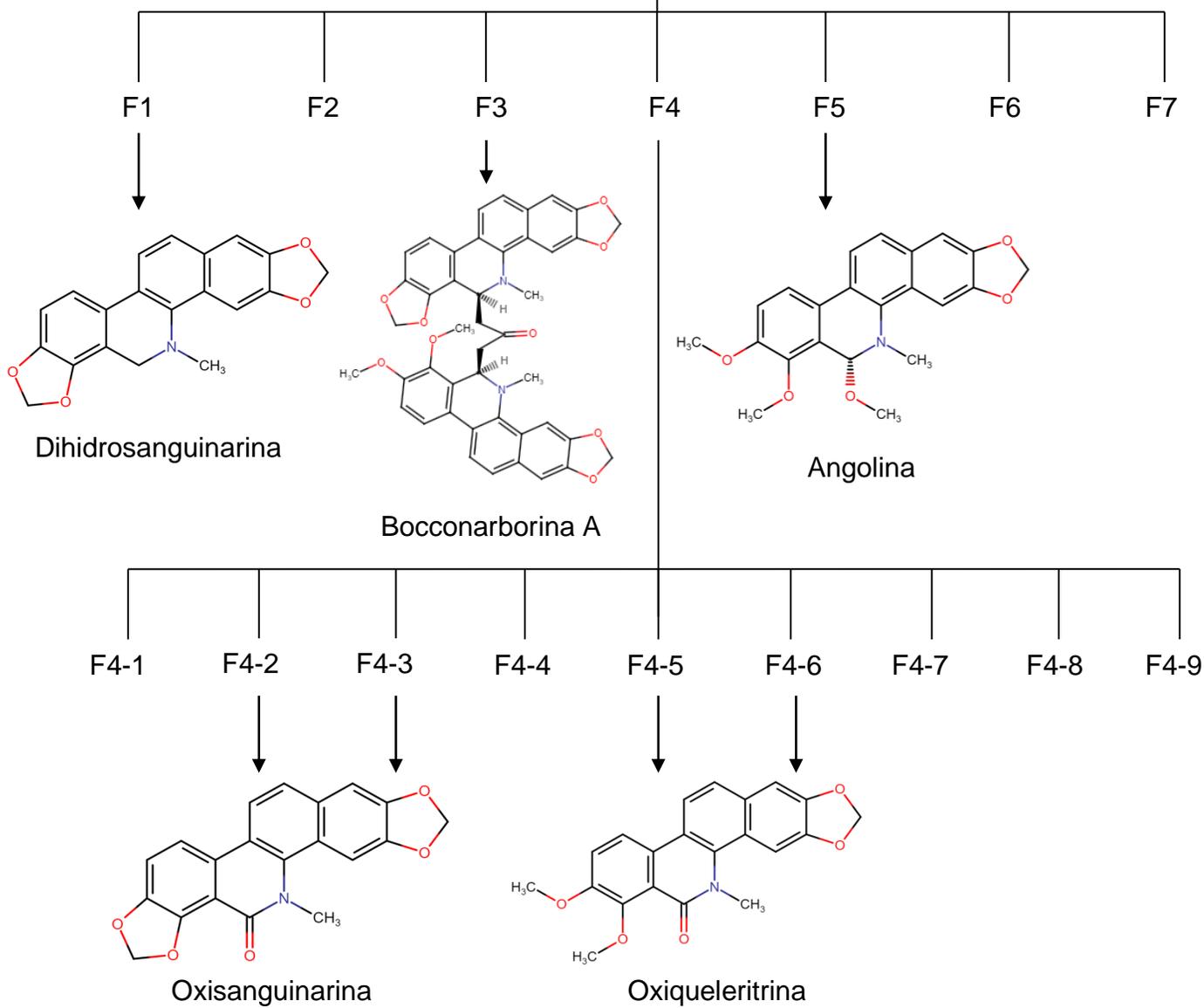
Tabla 17. Señales correspondientes a los grupos metilo, metileno y metino presentes en Oxiqueleritrina, observadas a través del espectro DEPT.

DEPT	
164.46	C=O
127.41	CH
127.11	CH
125.25	CH
104.27	CH
106.65	CH
101.20	CH ₂
99.38	CH
61.33	OCH ₃
55.57	OCH ₃
33.01	NCH ₃

Figura 25. Representación general de los compuestos obtenidos a partir del EDBa de los dos fraccionamientos (primario y secundario) y de las fracciones que provienen:



Extracto diclorometánico de *Bocconia arborea* corteza (1,830 g)



DETERMINACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE DE LOS COMPUESTOS PUROS OBTENIDOS DEL FRACCIONAMIENTO SECUNDARIO DEL EDBAC

Una vez que se determinó la estructura de los dos compuestos obtenidos del fraccionamiento secundario de la fracción F4 del EDBac, se procedió a realizar la evaluación farmacológica de los compuestos puros (Dihidrosanguinarina, Bocconarborina A, Angolina, Oxisanguinarina y Oxiqueleritrina) en un modelo *ex vivo* de anillos de aorta de rata.

Lo anterior con base en lo descrito en la literatura; los alcaloides de la tribu *Boconiae* (*Papaveraceae*) presentan distintas actividades biológicas, entre ellas, efectos en el sistema cardiovascular (Yu, X *et al.*, 2014). Por lo tanto, se construyeron curvas concentración respuesta de cada compuesto puro en presencia y ausencia de endotelio, a una concentración de [50 μ M] (Figura 26).

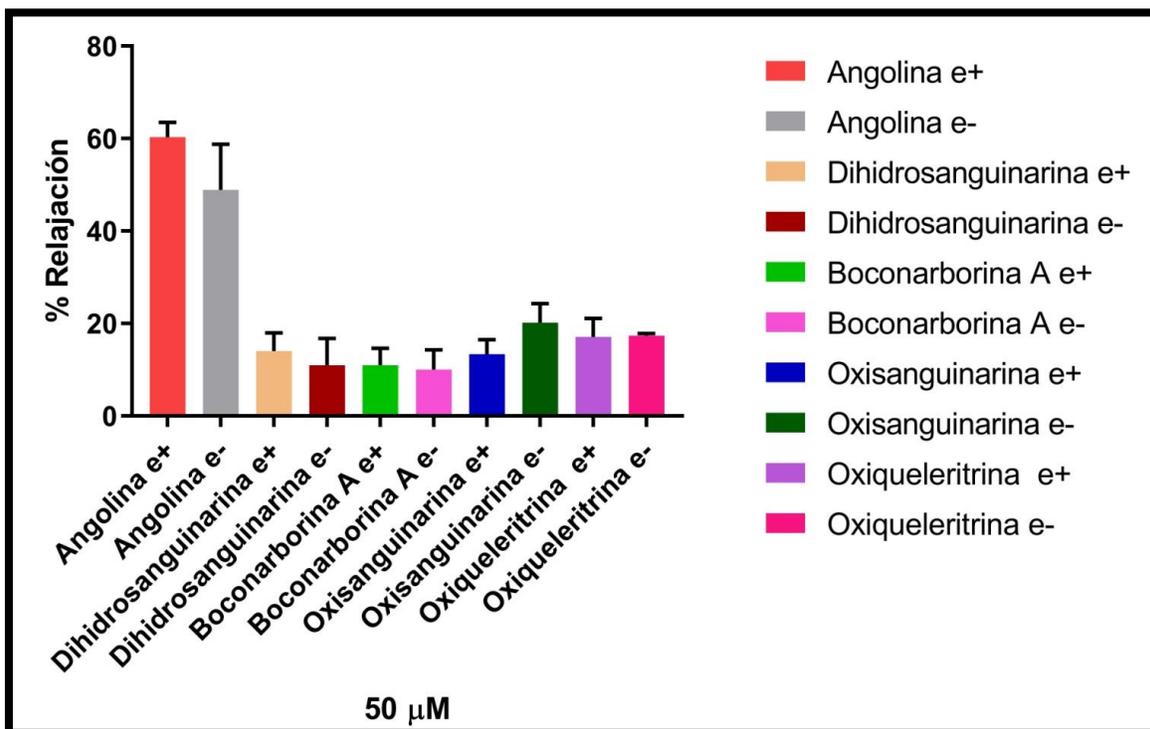


Figura 26. Evaluación del efecto relajante de los compuestos puros (Angolina, Dihidrosanguinarina, Bocconarborina A, Oxisanguinarina y Oxiqueleritrina) sobre anillos de aorta aislados de rata, en presencia y ausencia de endotelio.

Como se puede observar en la **Figura 26**, el compuesto puro que presentó mayor actividad (efecto relajante) fue Angolina, con más del 60% de efecto relajante en presencia de endotelio, en comparación con los demás compuestos que presentaron valores por debajo del 20%. Por lo tanto, el efecto vasorrelajante está relacionado con la estructura química de las Benzofenantridinas, ya que este tipo de compuestos comparten la estructura general que es la unión de cuatro anillos aromáticos (A, B, C, D) y el átomo de nitrógeno en la posición 5. Sin embargo, se pueden tener diversas combinaciones de sustituyentes en las posiciones 2, 3, 7, 8, 9, 10 y 12 con grupos metoxilo, metilendioxi y hidroxilo.

Posterior a un análisis cualitativo de relación estructura-actividad entre los compuestos caracterizados y evaluados, podemos establecer que las Benzofenantridinas que contienen grupos metoxilos en los anillos C y D como la Angolina, conservan el efecto vasorrelajante (como el que muestra el extracto). Sin embargo, si los anillos C y D contienen grupos carbonilo o metilendioxi, la actividad disminuye drásticamente como sucede con el resto de compuestos caracterizados en este estudio. Es necesario obtener más compuestos de este tipo para hacer un estudio exhaustivo de los requerimientos estructurales para conocer la forma en que la actividad se conserve o aumente. También podrían utilizarse los metabolitos secundarios aislados previamente y que fueron descritos en la literatura para esta especie o para otras, y así, realizar un estudio teórico con un mayor número de compuestos.

CONCLUSIONES

- Se realizó un estudio fitoquímico biodirigido del EDBac, específicamente de la F4 obtenida del fraccionamiento primario del mismo, a través de un fraccionamiento secundario en cromatografía en columna abierta, resultando 7 fracciones finales. De las fracciones F4-2 Y F4-3 se aisló y caracterizó el compuesto de tipo alcaloide Oxisanguinarina; y de las fracciones F4-5 y F4-6 se aisló y caracterizó el compuesto Oxiqueleritrina.
- Se evaluó el efecto vasorrelajante de los compuestos alcaloides puros aislados del EDBac (Angolina, Dihidrosanguinarina, Bocconarborina A, Oxisanguinarina y Oxiqueleritrina) en un modelo *ex vivo* de aorta aislada de rata. Siendo Angolina quién presentó mayor efecto relajante, más del 60%, en comparación con los demás compuestos que presentaron valores por debajo del 20%.
- Los compuestos de tipo Benzofenantridinas que contienen grupos metoxilos en los anillos C y D, conservan el efecto vasorrelajante que muestra el extracto; y en los compuestos de tipo Benzofenantridinas que presentan grupos carbonilo o metilendioxi en los anillos C y D la actividad vasorrelajante disminuye drásticamente.

PERSPECTIVAS

- Obtener más compuestos de tipo Benzofenantridinas de la especie *B. arborea* para hacer un estudio exhaustivo de los requerimientos estructurales y conocer la forma en que la actividad vasorrelajante se conserve o aumente.
- Realizar un estudio teórico de relación estructura-actividad con un mayor número de compuestos; los aislados previamente y los que ya fueron descritos en la literatura para esta y otras especies.
- Evaluar los compuestos aislados del EDBac en otras actividades medicinales ya descritas en la literatura.

REFERENCIAS

American Heart Association. 2017. Tipos de medicamentos para la presión arterial. <https://www.goredforwomen.org/es/health-topics/high-blood-pressure/changes-you-can-make-to-manage-high-blood-pressure/types-of-blood-pressure-medications>

American Heart Association. 2020. Cómo puede la hipertensión arterial provocar un ataque al corazón. <https://www.goredforwomen.org/es/health-topics/high-blood-pressure/health-threats-from-high-blood-pressure/how-high-blood-pressure-can-lead-to-a-heart-attack>

Atlas de histología vegetal y animal. 2020. Cardiovascular. Facultad de Biología, Universidad de Vigo, España. <https://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/cita-celula.php>

Arellano, L. (2019). Prospección química y antimicobacteriana de los productos naturales presentes en las partes aéreas de *Bocconia latisejala* S. wats. Universidad Autónoma del Estado de Nuevo León

Bakris, G. (2019). Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial. University of Chicago School of Medicine. <https://www.msdmanuals.com/es-mx/hogar/trastornos-del-coraz%C3%B3n-y-los-vasos-sangu%C3%ADneos/hipertensi%C3%B3n-arterial/tratamiento-farmacol%C3%B3gico-de-la-hipertensi%C3%B3n-arterial>

Bolaños, G. Hidalgo, A. Castro, O. (2018). Identificación de alcaloides cuaternarios sintetizados en la corteza de *Bocconia frutescens* (Papaveraceae) y su impacto farmacológico como antimicrobiales y antifúngicas. Universidad de Iberoamérica.

Carranza, J., 2015. Desde sus inicios hasta hoy: descubre la historia de la Fitoterapia. DEUSTO SALUD. <https://www.deustosalud.com/blog/terapias-naturales/desde-sus-inicios-hasta-hoy-descubre-historia-fitoterapia>

Carvajal, C. (2017). El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. Revista SciELO. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200090

Carvajal, L. Hata, Y. Sierra, N. Rueda, N. 2009. Análisis fitoquímico preliminar de hojas, tallos y semillas de cupatá (*Strychnos schultesiana* krukoff). Revista colombiana forestal.

CK-12. 2020. Músculos lisos, esqueléticos y cardíacos. <https://www.ck12.org/book/ck-12-conceptos-de-ciencias-de-la-vida-grados-6-8-en-espa%C3%B1ol/section/11.9/>

Clinic Barcelona. 2021. Tratamiento de la Hipertensión Arterial. <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/hipertension-arterial/tratamiento>

CONABIO. 2020. Plantas medicinales. <https://www.biodiversidad.gob.mx/diversidad/medicinal/m-tradicional/plantas>

Cosme, I. El uso de las plantas medicinales. Revista intercultural. Pp 23-27. https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/123456789/8921/tra6_p23-26_2010-0.pdf?sequence=1

De la Sierra, A. (2010). Hipertensión Arterial: algoritmo terapéutico. Universidad de Barcelona. Barcelona. España

Departamento de biología funcional y ciencias de la salud. 2020. Atlas de histología vegetal y animal. Universidad de Vigo. https://mmebias.webs.uvigo.es/guiada_a_muscular.php

Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM). 2015. *Bocconia arborea* S.Watson, ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. En *Portal de Datos Abiertos UNAM* (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <https://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:14836>

EncicloVida. 2013. CONABIO. *Bocconia arborea*. <http://enciclovida.mx/especies/166236-bocconia-arborea>

Espores, la veu del Botánic. (2014). Herbarios y bestiarios, la botánica en la edad media. <https://espores.org/es/es-jardines/herbarios-y-bestiarios-la-botanica-en-la-edad-media/>

Gaona, E., (2020). Estudio químico y farmacológico de *Bocconia arborea* para la búsqueda de fármacos antihipertensivos y/o antiasmáticos. Universidad Autónoma del estado de Morelos

García, K., (2012). Desarrollo de una formulación en crema utilizando extracto acuoso de *Bocconia arborea* S. Wats. Instituto Politécnico Nacional

GeoSalud. 2018. Tipos de hipertensión arterial. <https://www.geosalud.com/hipertension/tipos.htm#:~:text=Existen%20dos%20tipos%20de%20hipertensi%C3%B3n,y%20la%20hipertensi%C3%B3n%20arterial%20secundaria.>

Guadalajara-Boo, F. UNAM., 2008. Hipertensión arterial. http://www.facmed.unam.mx/eventos/seam2k1/2008/jun_01_ponencia.html

Gupta, J. & Shea, M. (2019). Biología de los vasos sanguíneos. Manual MSD. <https://www.msmanuals.com/es-mx/hogar/trastornos-del-coraz%C3%B3n-y-los-vasos-sangu%C3%ADneos/biolog%C3%ADa-del-coraz%C3%B3n-y-de-los-vasos-sangu%C3%ADneos/biolog%C3%ADa-de-los-vasos-sangu%C3%ADneos>

Guyton, A. & Hall, J. (2016). Tratado de Fisiología Médica. ELSEVIER.

Instituto Mexicano del Seguro Social, 2015. Hipertensión arterial. <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/hipertension-arterial>

Jiménez, A., 2017. Medicina tradicional. CONAMED. http://www.conamed.gob.mx/gobmx/boletin/pdf/boletin13/medicina_tradicional.pdf

Julián, A., & Delgado, G. (2001). (\pm)-Bocconarborines A and B, Novel 1, 3-Bis-Benzo [c] phenanthridinyl Acetone Alkaloids from *Bocconia arborea*. *Revista de la Sociedad Química de México*, 45(4), 189-194.

Kofi, A. and Houghton, P., 2008. Antibacterial, Antioxidant and Fibroblast Growth Stimulation of Aqueous Extracts of *Ficus asperifolia* Miq. and *Gossypium arboreum* L., Wound-healing Plants of Ghana. *Journal of Ethnopharmacology*, [online] (119), pp.141-144. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037887410800336X>.

Ledermann, W. (2016). Una mirada crítica sobre la medicina en el Antiguo Egipto. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v33n6/art11.pdf>

Lozano, Y., Sánchez, R. (2020). Calcium channels as a pharmacological target. *SciELO*. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v18n34/1794-2470-nova-18-34-57.pdf>

Manske, R., Marion, L., Ledingham, A. (1942). The Alkaloids of Papaveraceous Plants. XXXIV. *Hunnemannia fumariaefolia* Sweet and the Constitution of a New Alkaloid, Hunnemanine. *Can. J. Res*, 21, 140-143.

Martínez, M. Las Plantas medicinales de México pp: 197-204.

Mayo Clinic. 2020. Arteroesclerosis. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/arteriosclerosis-atherosclerosis/symptoms-causes/syc-20350569>

Mayo Clinic. 2020. Peligros sobre la hipertensión: Efectos de la hipertensión sobre tu cuerpo. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/high-blood-pressure/art-20045868>

MedlinePlus. 2020. Accidente cerebrovascular. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000726.htm#:~:text=Un%20accidente%20cerebrovascular%20sucede%20cuando,puede%20recibir%20nutrientes%20y%20ox%C3%ADgeno.>

MedlinePlus. 2020. Insuficiencia cardiaca. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000158.htm>

MedlinePlus. 2020. Síndrome metabólico. <https://medlineplus.gov/spanish/metabolicsyndrome.html>

National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 2016. Aneurismas cerebrales. https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/Aneurismas_Cerebrales.htm

OMS. 2013. Información general sobre la hipertensión en el mundo. Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87679/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf?sequence=1

OMS. 2020. Medicina tradicional. https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/

OMS. 2015. Preguntas y respuestas sobre la hipertensión. <https://www.who.int/features/qa/82/es/>

OPS. 2019. Hipertensión. <https://www.paho.org/es/temas/hipertension>

Pérez, R., Vargas, R., Martínez, F., García, E., Hernández, B., (2003). Antioxidant activity of alkaloids from *Bocconia arborea*. A study on six testing methods. Instituto Politécnico Nacional.

Portal farma. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2016. Introducción a la fitoterapia.

<https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Paginas/introduccionlafitoterapia.aspx>

Renna, F. Miatello, R. (2013). Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapia. Argentina: Inter-Médica.

Rojas, M. Galería de Herbolaria de México y el mundo. 2014. http://tlahui.com/herbolaria/xihuitl_padecimiento.php?fotoplanta=Llora+sangre

Rodríguez, F. (2006). Caracterización estructural de *Bocconia arborea* y sesquiterpenos de *Perezia sp.* Estructura de un nuevo cicloaducto derivado de la perezona.

Santillán, M. 2012. El uso tradicional de las plantas medicinales, un aporte para la ciencia. UNAM. http://ciencia.unam.mx/leer/97/El_uso_tradicional_de_las_plantas_medicinales_un_aporte_para_la_ciencia

Secretaria de Salud. (2018). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf

Sistema Cardiovascular. 2016. http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/sistema_cardiovascular.pdf

Taylor, A., & Bordoni, B. (2021). Histology, Blood Vascular System. National Center for Biotechnology.

Texas Heart Institute, 2019. Anatomía del corazón y del aparato cardiovascular <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/anatomia-del-corazon-y-del-aparato-cardiovascular/>

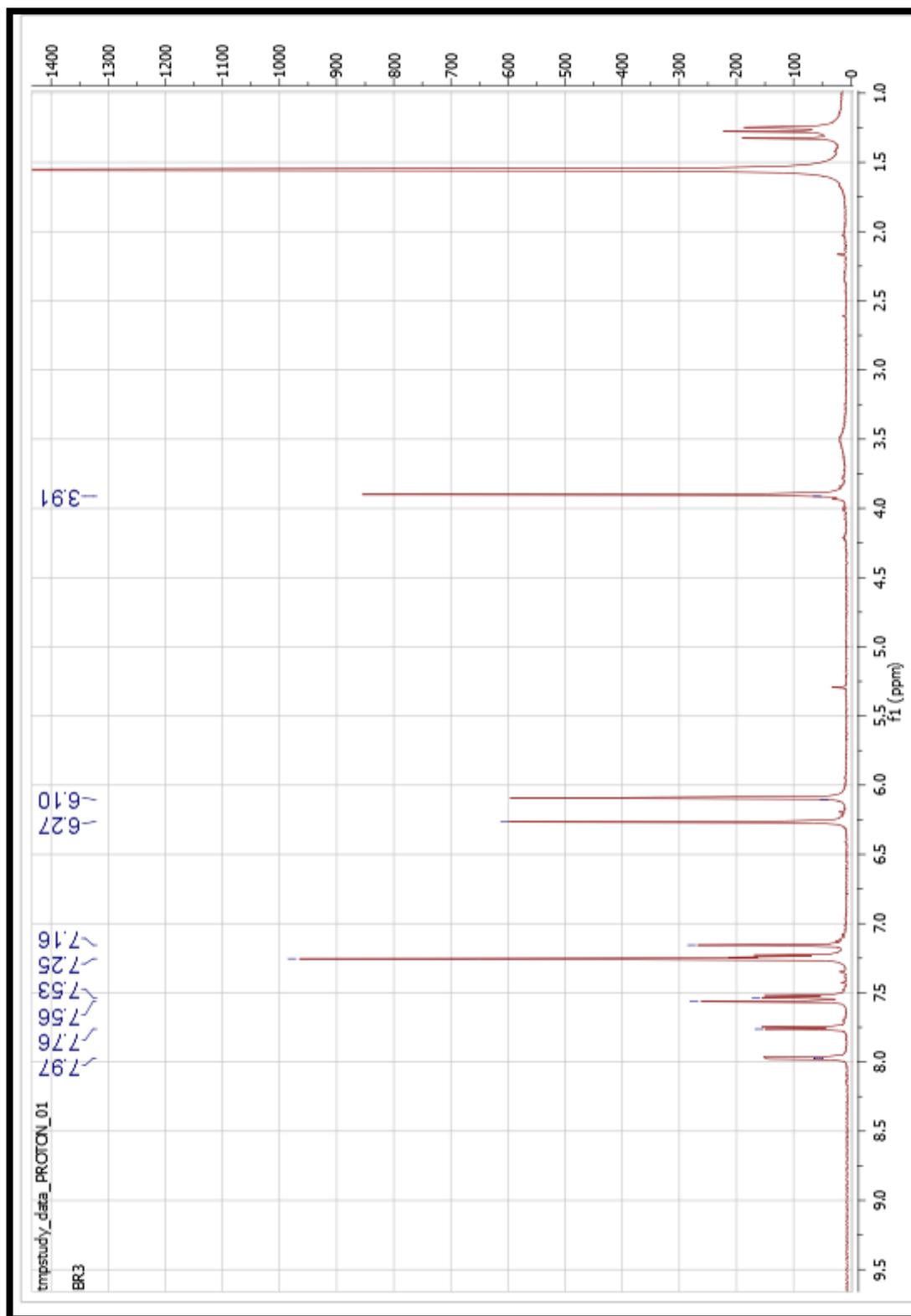
Texas Heart Institute, 2019. Presión arterial alta. <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/presion-arterial-alta-hipertension-arterial/>

The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2014. La presión arterial alta y la enfermedad de los riñones. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-rinones/presion-arterial-insuficiencia-renal#:~:text=La%20presi%C3%B3n%20arterial%20alta%20hace,exceso%20de%20%C3%ADquido%20del%20cuerpo.>

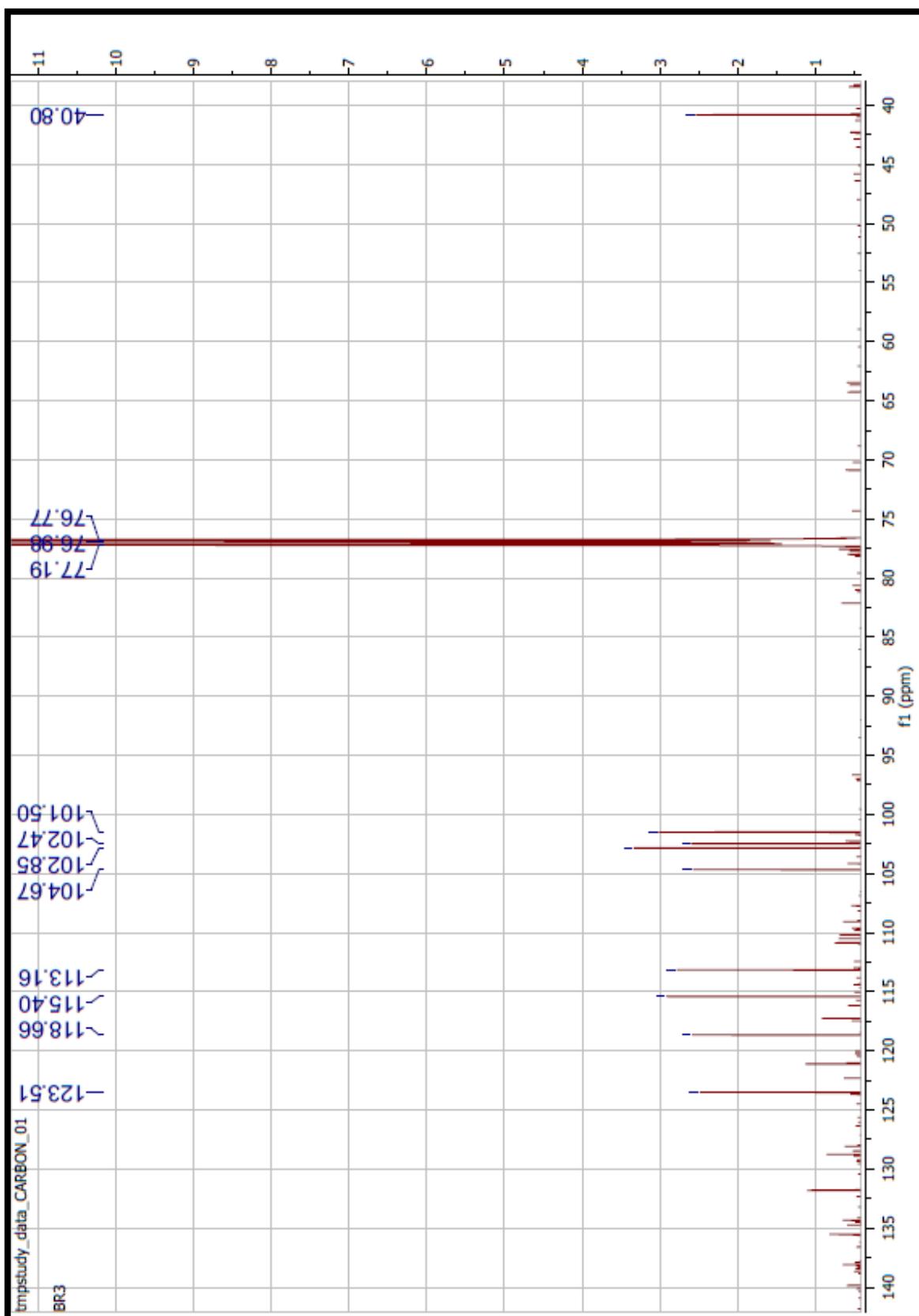
Yu, X., Gao, X., Zhu, Z., Cao, Y., Zhang, Q., Tu, P and Chai, X. (2014). Alkaloids from the Tribe Bocconieae (Papaveraceae): A Chemical and Biological Review. *Molecules*, 19(9), 13042-13060

Zepeda, C., White, L., (2007). Herbolary and mural painting: medicinal plants in the wall of the convent from Divine Savador of Malinalco, State of Mexico. Universidad Autónoma del Estado de México. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-27682008000100013

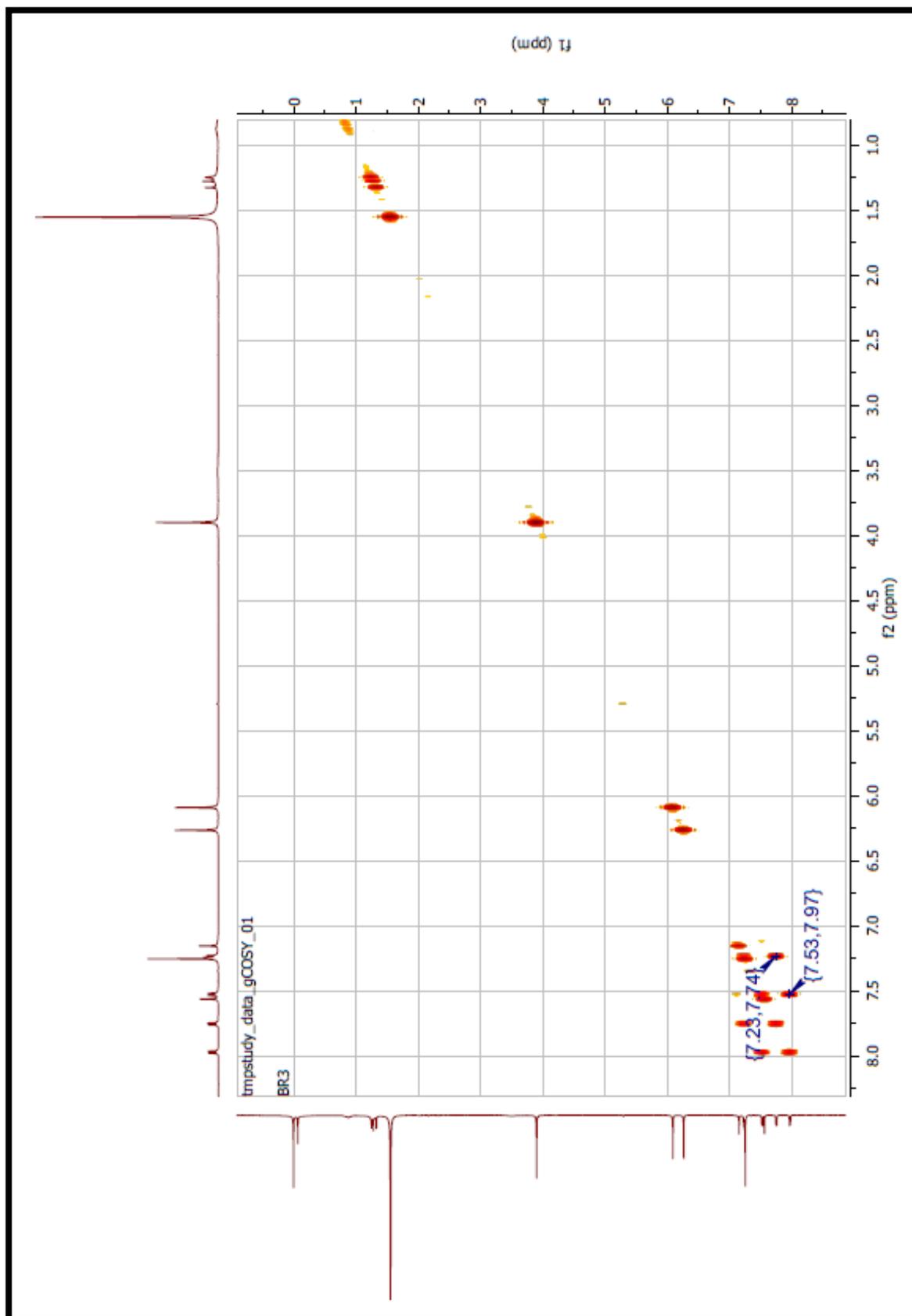
ANEXOS



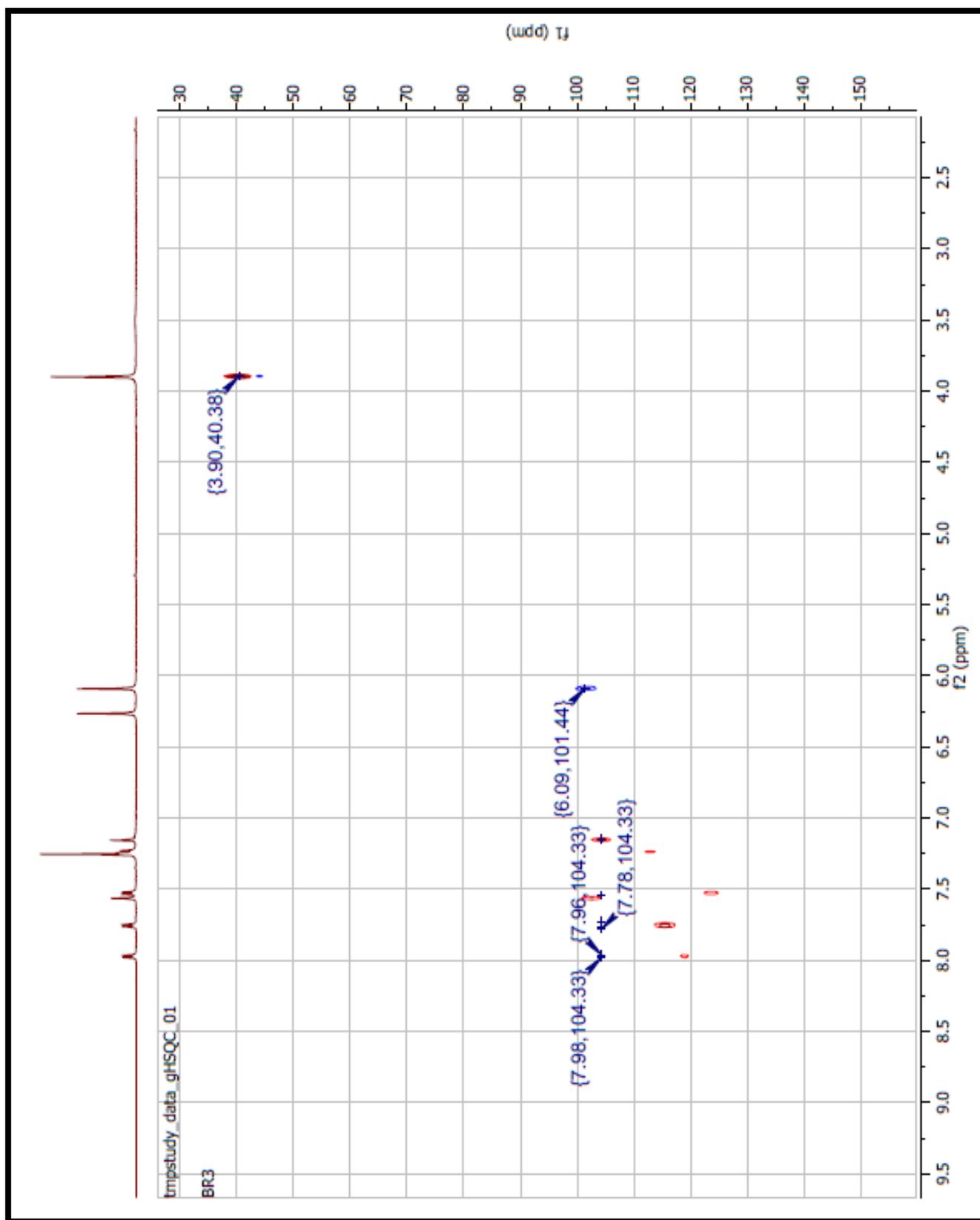
Espectro 1. RMN ¹H 600 MHz de Oxisanguinarina.



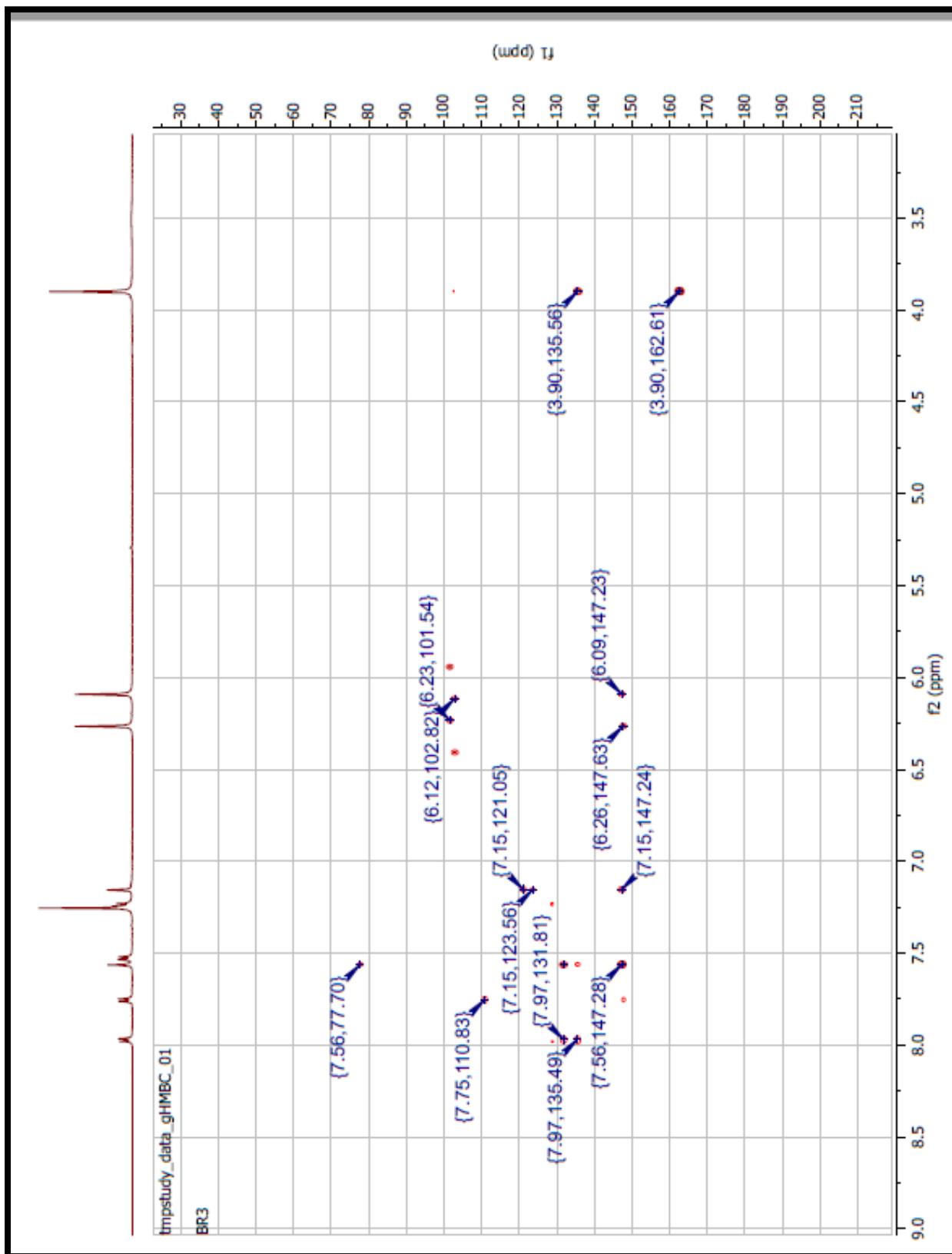
Espectro 2. RMN ^{13}C 600 MHz de Oxisanguinarina.



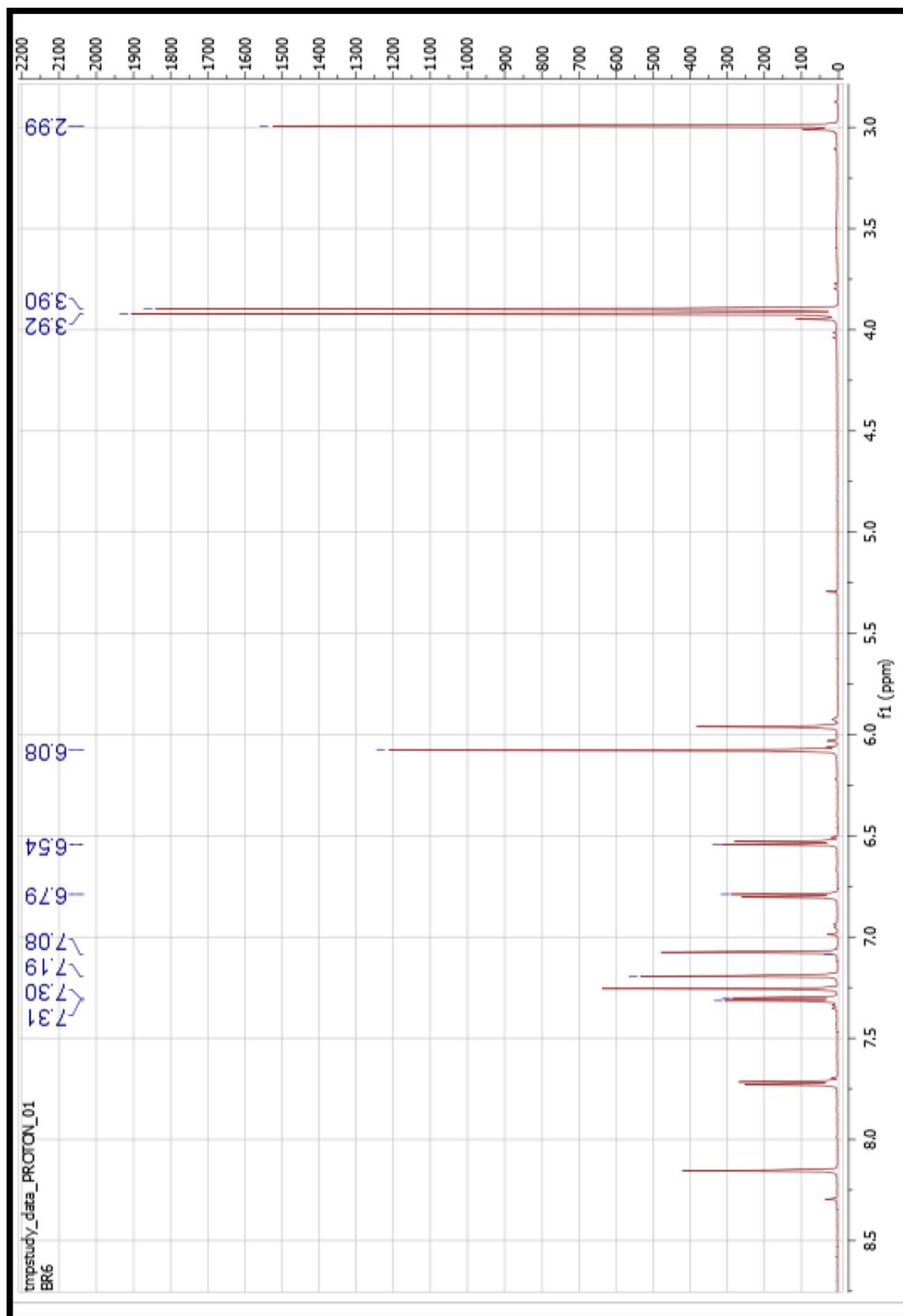
Espectro 3. RMN COSY ¹H 600 MHz de Oxisanguinarina.



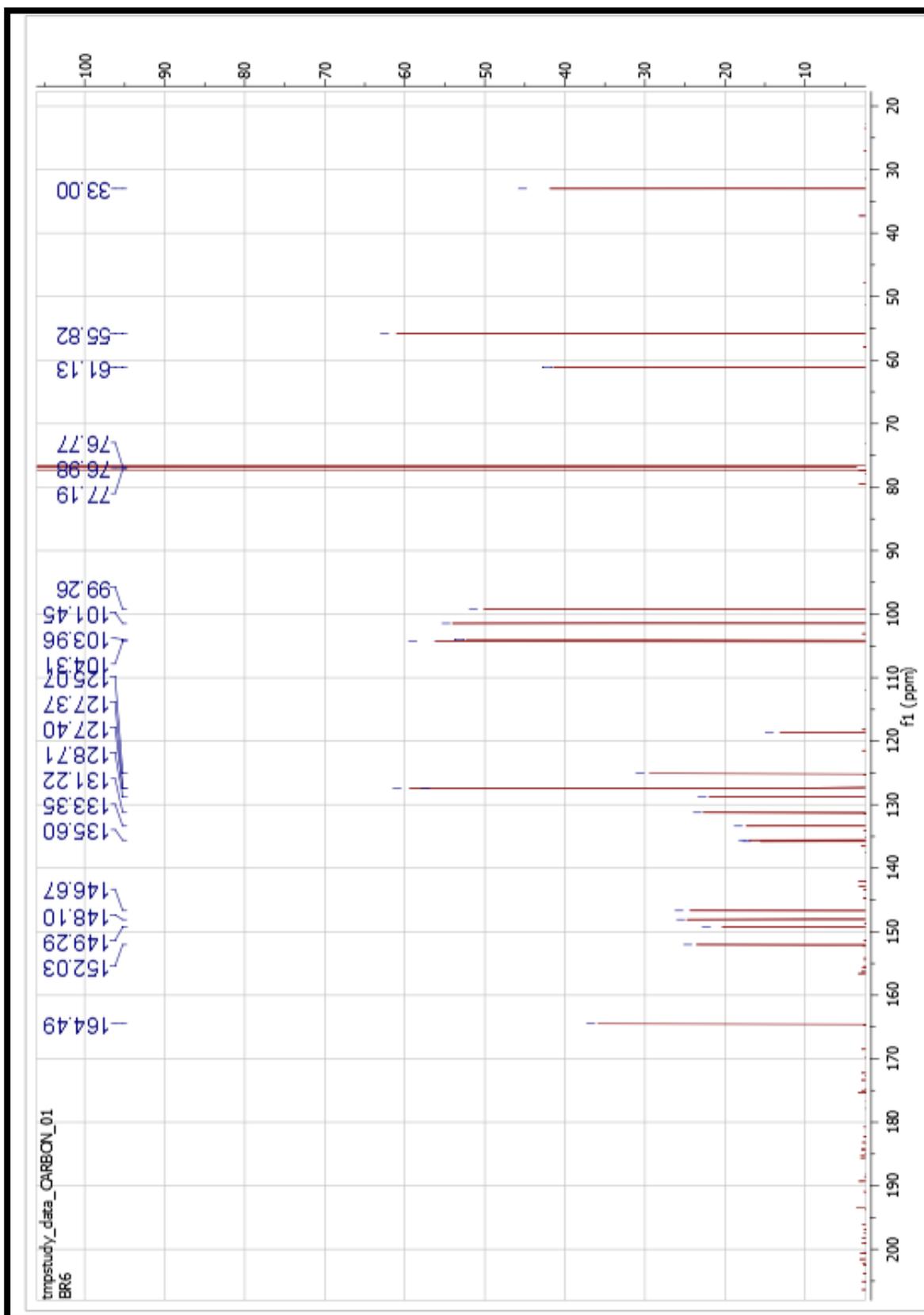
Espectro 4. RMN HSQC ^{13}C - ^1H 600 MHz de Oxisanguinarina.



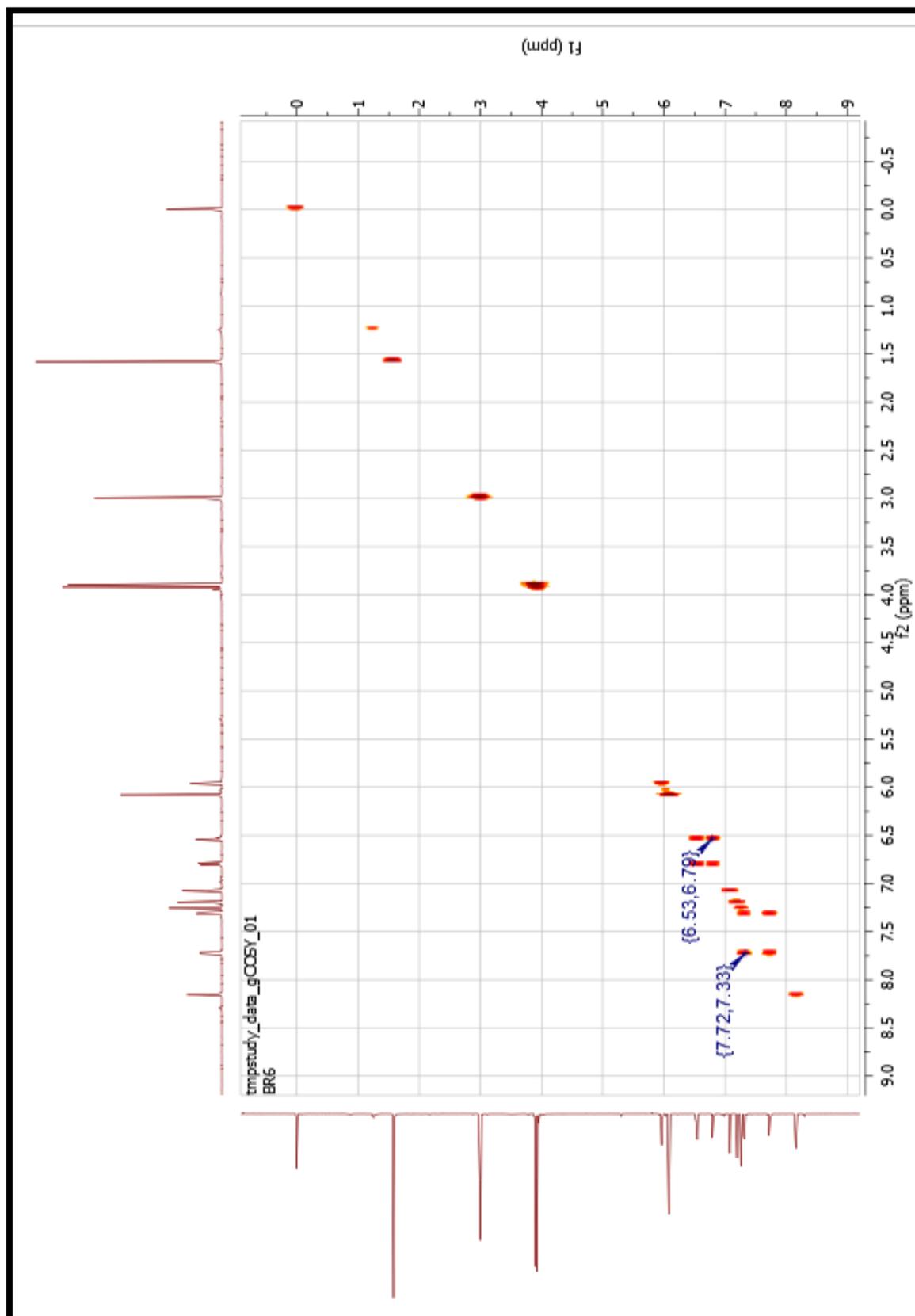
Espectro 5. RMN HMBC ^{13}C - ^1H 600 MHz de Oxisanguinarina.



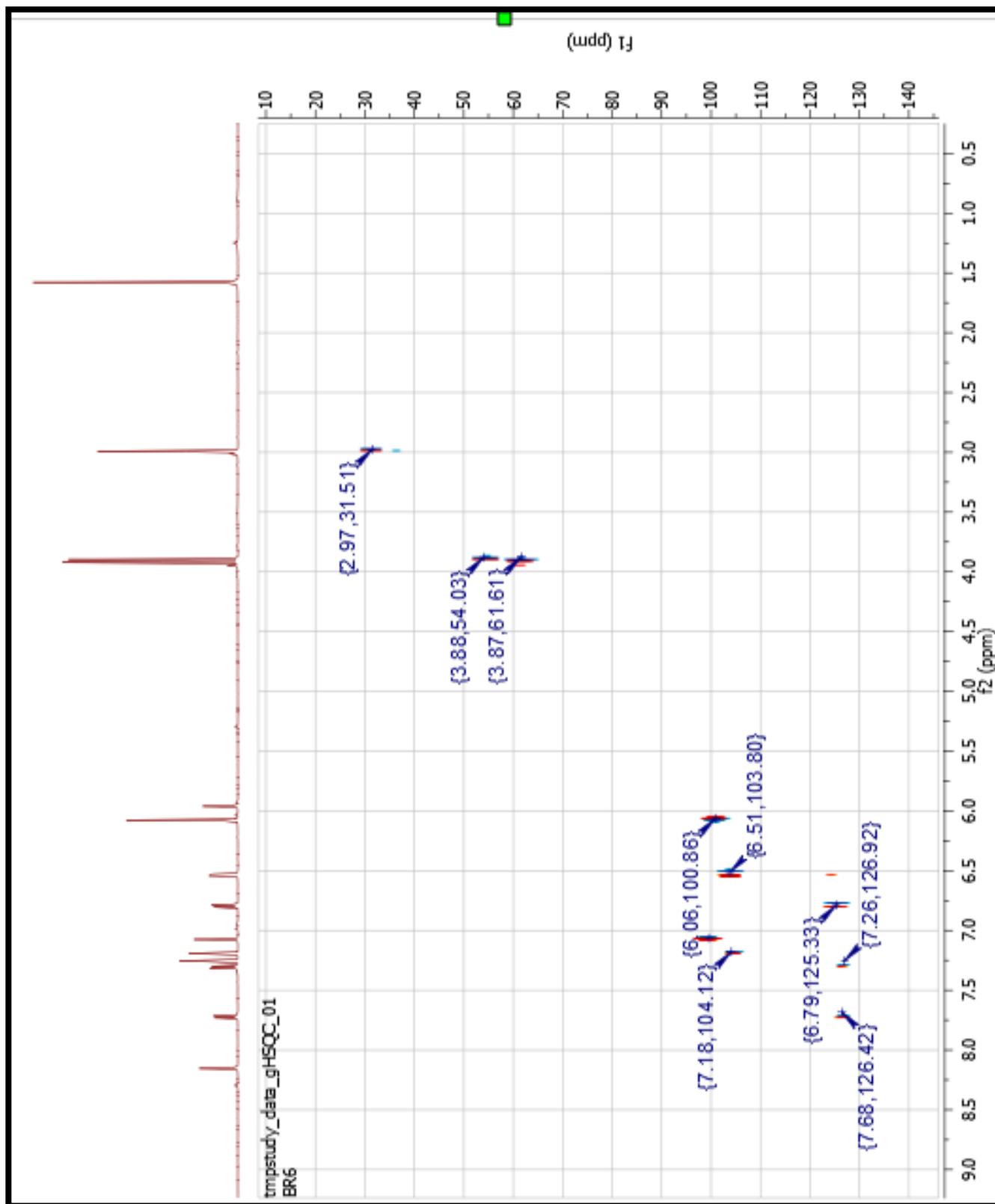
Espectro 6. RMN ¹H 600 MHz de Oxiquelertina.



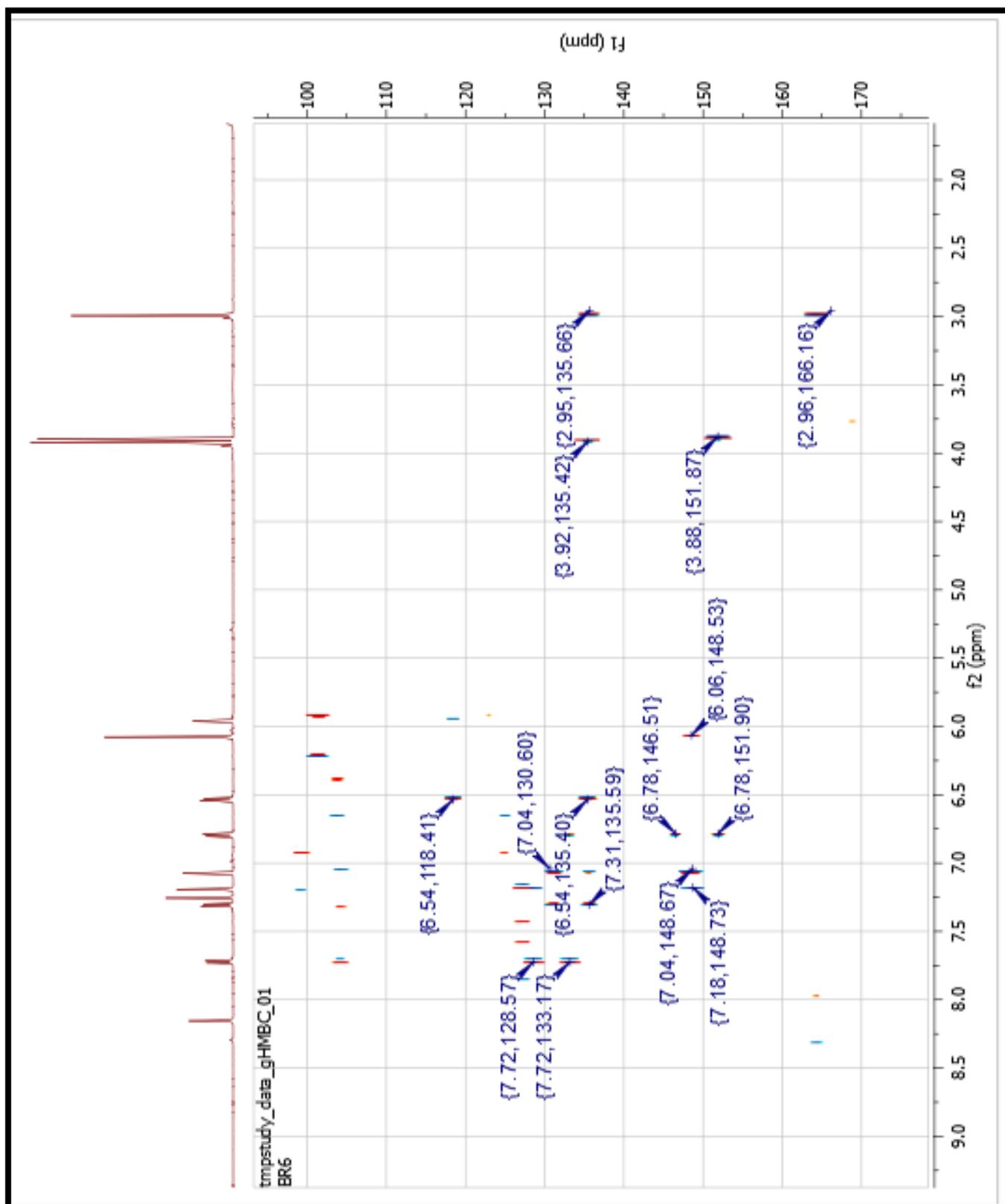
Espectro 7. RMN ^{13}C 600 MHz de Oxiquelitrina.



Espectro 8. RMN COSY ^1H 600 MHz de Oxisueleritina.



Espectro 9. RMN HSQC ^{13}C - ^1H 600 MHz de Oxiqueleritina.



Espectro 10. RMN HMBN ¹³C-¹H 600 MHz de Oxiqueleritrina.